

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**Nuevas contribuciones a la química de nitroazúcares: I. Síntesis e
incorporación en péptidos de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos
polihidroxilados. II. Síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol**

BEGOÑA PAMPÍN CASAL

Santiago de Compostela, Septiembre de 2008

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**Nuevas contribuciones a la química de nitroazúcares: I. Síntesis e
incorporación en péptidos de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos
polihidroxilados. II. Síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol**

Memoria que para optar al grado de
Doctora por la Universidade de
Santiago de Compostela presenta

BEGOÑA PAMPÍN CASAL

Santiago de Compostela, Septiembre de 2008

**Nuevas contribuciones a la química de nitroazúcares: I. Síntesis e
incorporación en péptidos de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos
polihidroxilados. II. Síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol**

Memoria que para optar al grado de
Doctora por la Universidade de
Santiago de Compostela presenta

BEGOÑA PAMPÍN CASAL

Santiago de Compostela, Septiembre de 2008

D. RAMÓN JOSÉ ESTÉVEZ CABANAS Y D. JUAN CARLOS ESTÉVEZ CABANAS, PROFESORES DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA:

CERTIFICAN: Que la memoria adjunta titulada “**Nuevas contribuciones a la química de nitroazúcares: I. Síntesis e incorporación en péptidos de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos polihidroxilados. II. Síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol**”, que para optar al grado de Doctora en Ciencias Químicas presenta Begoña Pampín Casal, ha sido realizada en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica, bajo nuestra dirección.

Considerando que constituye trabajo de Tesis, autorizamos su presentación en la Facultade de Química de la Universidade de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expedimos el presente certificado en Santiago de Compostela a Setiembre de 2008.

Fdo. Ramón José Estévez Cabanas

Fdo. Juan Carlos Estévez Cabanas

AGRADECEMENTOS:

O traballo que se expón na seguinte memoria levouse a cabo no Departamento de Química Orgánica da Universidade de Santiago de Compostela, baixo a dirección do profesor Dr. D. Ramón José Estévez Cabanas e do profesor Dr. D. Juan Carlos Estévez Cabanas, directores deste traballo, a quen quero expresar o meu máis profundo agradecemento.

Aos compañeiros de laboratorio: Carlos, Jose e Raquel, cos que empecei esta tesis, por estar sempre dispostos a votar unha man e en definitiva enseñarme a traballar. A Fran, Fernando, Lucía e Amalia, por todos os bos momentos compartidos.

A Carme e Jacobo por escoitarme e animarme cada fin de semana, e por todos os seus bos consellos.

A Antón, o meu afillado, por ese sorriso que consegue que olvides todos os problemas.

A Carliños, por enseñarme a xogar a play.

A Jose, por aguantar os meus horarios e estar ahí sempre que o necesitei.

A José Manuel, por ter a comidiña feita sempre que chego a casa.

A M. Carmen, que a pesar de estar lonxe sempre ten unha palabra de ánimo.

A Bea, coa que empecei a carreira, por estar sempre disposta a apoiarme e sobretudo polo seu bo humor.

A Pili, por todos os cafés compartidos.

A Antonio, sempre disposto a facer unha visita e sacarme do laboratorio.

A Mónica, por aguantarme horas e horas falando do traballo.

Aos compañeiros: Roi, Luis, Alicia, Oscar, Yolanda, Marta, Killo, Pili e Cris, con eles puiden desconectar da química sempre que fixo falta.

A meus pais

ABREVIATURAS UTILIZADAS

aa	Aminoácido
ac.	Acuosa
Ac	Acetil
ACHC	Ácido 2-aminociclohexanocarboxílico
ACPH	Ácido 2-aminociclopentanocarboxílico
AE	Análisis elemental
Aprox	Aproximadamente
Ar	Aromático
Bn	Bencil
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
BTCA	Tricloroacetimidato de bencilo
^t Bu	<i>tert</i> -Butil
Bz	Benzoil
c	Concentración
°C	Grados Celsius
C.A.C.T.U.S.	Centro de Apoio Científico-Tecnolóxico da Universidade de Santiago
cap.	Capítulo
Cbz	Benciloxycarbonil
ccf.	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
col.	Colaboradores
COSY	Correlated Spectroscopy
CSA	ácido canforsulfónico
d	Doblete
δ	Desplazamiento químico
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
dd	Doble doblete
DEPT	Distorsionless enhancement by polarization transfer
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Ed.	Editorial
e.e.	Exceso enantiomérico
e.d.	Exceso diastereomérico
EM	Espectro de masas
eq	Equivalentes
ES	Electrospray
Et	Etil
etc.	Etcétera
g	Gramo
Gp	Grupo protector
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión

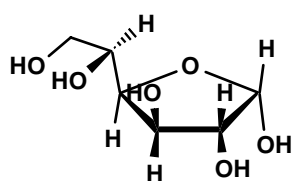
HRMS	Espectro de masas de alta resolución
Hz	Hertzio
IE	Impacto electrónico
Im	Imidazol
IQ	Ionización química
IR	Infrarrojo
ⁱ Pr	Isopropil
ⁱ Bu	Isobutil
I.U.P.A.C.	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
λ	Longitud de onda
m	Multiplete
M	Concentración molar
Me	Metil
mg	Miligramo
min	Minuto
MHz	Megahertzio
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	milimol
MMPP	Monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado
m.p.	Melting point
Ms	Metanosulfonil (mesil)
m/z	Masa por carga
NOE	Nuclear Overhauser effect
NOESY	Nuclear Overhauser effect
nm	Nanómetro
Nu	Nucleófilo
<i>o</i>	<i>orto</i>
p	Presión
<i>p</i>	<i>para</i>
pág.	Página
p.eb.	Punto de ebullición
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenil
Pht	Ftalil
pi	Piridina
ppm	Partes por millón
Pr	Propil
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
ref	Reflujo
R _F	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
sa	Señal ancha
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>terc</i> -Butildifenilsilil

TBTU	Tetrafluoroborato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)-uronio
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilil
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonil (tosil)
U	Unidades
μ	Momento dipolar
μL	Microlitro
UV	Ultravioleta
v	Número de onda

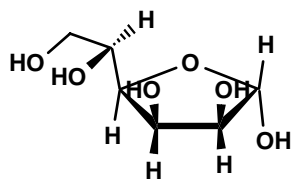
NOMENCLATURA DE LOS PRODUCTOS SINTETIZADOS

La nomenclatura asignada a los productos obtenidos en este trabajo se ha determinado siguiendo las Reglas de Nomenclatura de Hidratos de Carbono (McNaught, A. D. "Nomenclatura of Carbohydrate " *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 1919-2008), mientras los productos mantenían similitudes estructurales con sus respectivos hidratos de carbono de partida. Para el resto de productos se empleó la aplicación AutoNom 2.1, incluida en el software ChemDraw Ultra 6.0, la cual utiliza las reglas de la I.U.P.A.C. para generar los nombres de los compuestos.

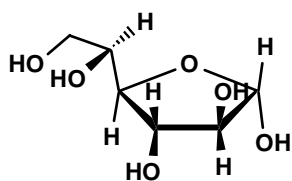
TABLA DE HEXOFURANOSAS (serie D)



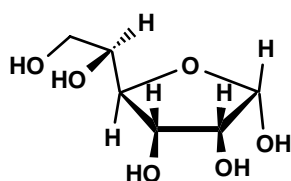
D-glucosa



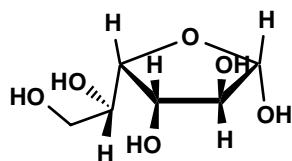
D-manosa



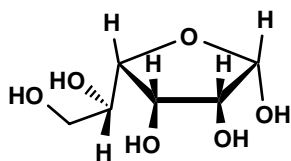
D-altrosa



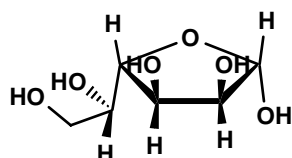
D-alosa



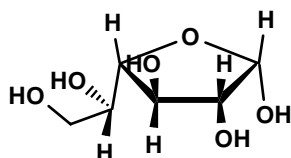
D-idosa



D-gulosa

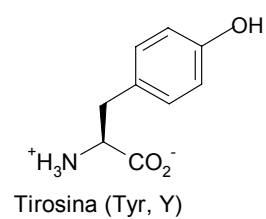
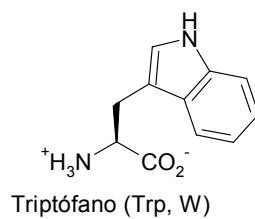
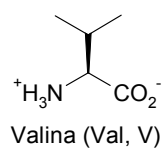
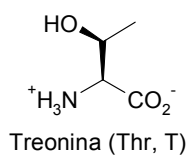
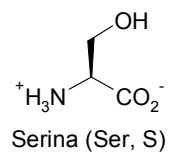
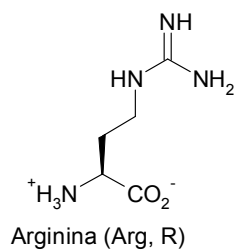
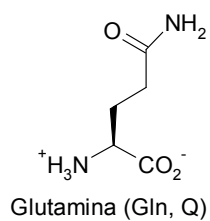
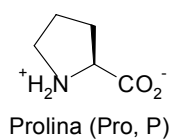
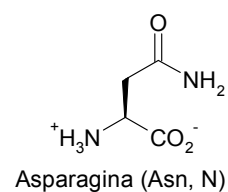
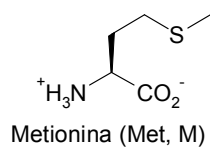
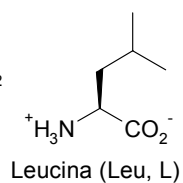
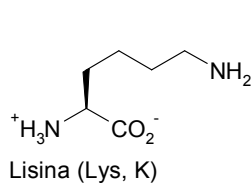
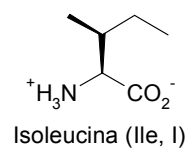
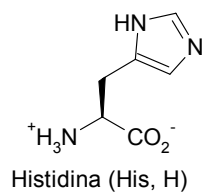
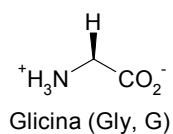
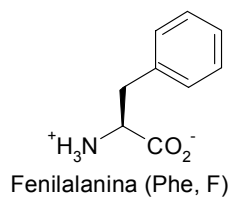
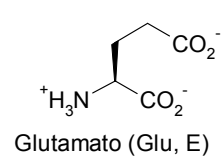
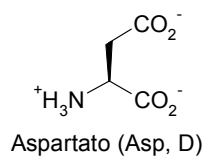
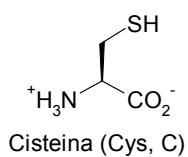
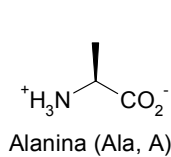


D-talosa



D-galactosa

TABLA DE AMINOÁCIDOS (serie L)



1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- Aminoácidos no naturales: importancia en biología y farmacología.	3
1.2.- Peptidomiméticos basados en β -péptidos.	10
1.2.1.- Agonistas y antagonistas basados en β -péptidos.	10
1.2.2.- Inhibidores de proteasas y peptidasas basados en β -péptidos.	14
1.3.- β -Aminoácidos: características estructurales, fuentes naturales, síntesis y aplicaciones.	21
1.3.1.- Propiedades estructurales de los β -péptidos.	27
1.3.1.1.- Conformaciones helicoidales.	32
□ Conformación del tipo hélice-14.	33
□ Conformación del tipo hélice-12.	37
□ Conformación del tipo hélice-10/12.	39
□ Conformación del tipo hélice-10.	40
1.3.1.2.- Conformaciones laminares: láminas β .	44
1.4.- El grupo nitro y su química.	49
1.4.1.- Alquilaciones de nitronatos: aplicaciones.	53
1.4.2.- La reacción de Henry: aplicaciones.	57
1.4.3.- La reacción de Michael: aplicaciones.	74
1.5.- Antecedentes de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados.	88
1.5.1.- Los β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados.	88
2.- OBJETIVOS	95
3.- PARTE TEÓRICA	105
3.1.- Estudios sobre la síntesis de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos trihidroxilados. I: Alquilación intramolecular del nitronato de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona.	107

3.1.1.- Plan de trabajo.	109
3.1.2.- Síntesis del ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-amino-2,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxílico (55d).	111
3.1.2.1.- Transformación de la D-glucuronolactona 172 en la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden-β-L-idofuranosa (171).	112
3.1.2.2.- Transformación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden-β-L-idofuranosa (171) en la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (53b).	114
3.1.2.3.- Ciclación intramolecular del nitronato de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (53b).	117
3.1.2.4.- Preparación del ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-amino-2,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxílico (55d).	119
3.2.- Estudios sobre la síntesis de β-aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados. II: Alquilación intramolecular de nitronatos de metil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos y compuestos relacionados.	121
3.2.1.- Problemática de la alquilación intramolecular de nitronatos de 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-hexono-1,4-lactonas: Apartado I.	123
3.2.2.- Estudio de la <i>C</i> -alquilación intramolecular de los nitronatos de los metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos 158a y 158b .	128
3.2.3.- Problemática de la alquilación intramolecular de nitronatos de las 6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactonas y de los metil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos: Apartado II.	137
3.2.3.1.- Preparación y estudio de la <i>C</i> -alquilación intramolecular del nitronato de la 6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-β-L-idono-1,4-lactona (197).	138

3.2.3.2.- Preparación y estudio de la C-alquilación intramolecular de cada uno de los dos metil-6-desoxi-3,5-di-O-metil-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos 198a y 198b .	140
3.2.3.3.- Discusión de resultados.	145
3.2.3.4.- Estudios de modelización molecular de la ciclación intramolecular de nitronatos derivados de la L-idosa.	147
3.3.- Incorporación del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,4-benciloxi-5-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-3-hidrox ciclopentanocarboxilato de metilo en péptidos: Síntesis del Boc-Tyr-(Bn)-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxici-clopentanocarboxil)-Phe-Pro-OMe.	155
3.3.1.- Antecedentes.	157
3.3.2.- Plan de trabajo.	160
3.3.3.- Trabajo realizado.	162
3.4.- Estudios sobre la síntesis de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos polihidroxiados. III: Síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol.	167
3.4.1.- Bases para el desarrollo de una nueva ruta de síntesis general de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos.	169
3.4.2.- Intentos de síntesis de la 3-O-bencil-6-O-benzoil-5-desoxi-1,2-isopropiliden-5-C-nitrometil-β-L-idofuranosa (166a) y de la 3-O-bencil-6-O-benzoil-5-desoxi-1,2-isopropiliden-5-C-nitrometil-α-D-glucofuranosa (166b)	172
3.4.3.- Síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol (238), un análogo de la 1-deoxinojirimicina (237).	179
3.5.- Estudios sobre la síntesis de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos polihidroxiados. IV: Síntesis del (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-benciloxi-5-(<i>terc</i> -butoxicar-bonilamino)-3-hidrox ciclopentanocarboxilato de metilo.	185
3.5.1.- Discusión del problema.	187
3.5.2.- Plan de trabajo.	191
3.5.3.- Trabajo realizado.	192

3.5.3.1.- Síntesis de la 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-nitro- α -D- <i>xilo</i> -hex-5-enofuranosa (249).	192
3.5.3.2.- Síntesis del formiato de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-benciloxi-4-nitrociclopent-3-enilo (257).	194
3.5.3.3.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-benciloxi-5-(<i>terc</i> -butoxicarboxilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (259a).	197
4.- CONCLUSIONES	201
5.- PARTE EXPERIMENTAL	207
5.1.- Técnicas instrumentales.	209
5.2.- Preparación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-glucurono-6,3-lactona (170).	210
5.3.- Preparación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden-5- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil- α -D-glucurono-6,3-lactona (173).	212
5.4.- Preparación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden- β -L-iduronono-6,3-lactona (174).	214
5.5.- Preparación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden- β -L-idofuranosa (171).	216
5.6.- Preparación de la 6- <i>O-terc</i> -butildifenilsilil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- β -L-idofuranosa (175).	218
5.7.- Preparación de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6- <i>O-terc</i> -butildifenilsilil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- β -L-idofuranosa (176).	220
5.8.- Preparación de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- β -L-idofuranosa (177).	222
5.9.- Preparación de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6- <i>O-p</i> -toluensulfonil- β -L-idofuranosa (178).	224
5.10.- Preparación de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-yodo- β -L-idofuranosa (179).	226
5.11.- Preparación de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-nitro- β -L-idofuranosa (180).	228
5.12.- Preparación de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro- β -L-idofuranosa (181a) y de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro- α -L-idofuranosa (181b).	230
5.13.- Preparación de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-L-idono-1,4-lactona (182).	231

5.14.- Preparación de la 3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometano-sulfonil-L-idono-1,4-lactona (53b).	233
5.15.- Preparación de la (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-6,7-dibenciloxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (54d).	234
5.16.- Preparación del ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-amino-2,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxílico (55d).	237
5.17.- Preparación del metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-β-L-idofuranósido (195a) y del metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-α-L-idofuranósido (195b).	239
5.18.- Preparación del metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (158a) y metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-α-L-idofuranósido (158b).	241
5.19.- Preparación del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (159a) y del (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (159b).	242
5.20.- Preparación del metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-β-L-idofuranósido (195a) y del metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-α-L-idofuranósido (195b).	243
5.21.- Preparación del metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (158a).	247
5.22.- Preparación del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (159a).	248
5.23.- Preparación del metil-3,5-di- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-α-L-idofuranósido (159b).	251
5.24.- Preparación del (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (159b).	252
5.25.- Preparación de la 6- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-3,5-di- <i>O</i> -metil-β-L-idofuranosa (199).	255
5.26.- Preparación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden-3,5-di- <i>O</i> -metil-β-L-idofuranosa (200).	257
5.27.- Preparación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden-3,5-di- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> - <i>p</i> -toluensulfonil-β-L-idofuranosa (201).	259

5.28.- Preparación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-yodo-β-L-idofuranosa (201).	261
5.29.- Preparación de la 1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-β-L-idofuranosa (203).	263
5.30.- Preparación de la 6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-β-L-idofuanosa (204a) y de la 6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-α-L-idofuanosa (204b).	265
5.31.- Preparación de la 6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-L-idono-1,4-lactona (205).	266
5.32.- Preparación de la 6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometano-sulfonil-L-idono-1,4-lactona (197).	268
5.33.- Preparación de la (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-6,7-dimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (206).	269
5.34.- Preparación del metil-6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-β-L-idofuranósido (207a) y del metil-6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-α-L-idofuranósido (207b).	271
5.35.- Preparación del metil-6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (198a).	275
5.36.- Preparación del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-3,6,7-trimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (208a).	276
5.37.- Preparación del metil-6-desoxi-3,5-di- <i>O</i> -metil-6-nitro-2- <i>O</i> -trifluorometanosulfonil-α-L-idofuranósido (198b).	278
5.38.- Preparación del (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-3,6,7-trimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (208b).	279
5.39.- Preparación de la (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-6,7-dibenciloxi-5-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (214).	281
5.40.- Preparación del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,4-benciloxi-5-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (211).	283
5.41.- Preparación del (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,4-dibenciloxi-5-carboximetil-3-hidroxiciclopentilaminotrifluoroacetato (215).	286
5.42.- Preparación del dipéptido Boc-Tyr-(Bn)-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo) (216).	287
5.43.- Preparación del éster metílico del hidrocloreuro de prolina (218).	290
5.44.- Preparación de Boc-Phe-Pro-OMe (213).	292

5.45.- Preparación de Phe-Pro-OMe (221).	294
5.46.- Preparación de Boc-Tyr-(Bn)-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxil)-OH (220).	295
5.47.- Preparación del tetrapéptido Boc-Tyr-(Bn)-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxil)-Phe-Pro-OMe (210).	296
5.48.- Preparación de 3- <i>O</i> -bencil-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-glucofuranosa (234).	298
5.49.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-glucofuranosa (235).	300
5.50.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-6- <i>O</i> -benzoil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-gluco-furanosa (236).	302
5.51.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-6- <i>O</i> -benzoil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D- <i>xilo</i> -hexofuran-5-ona (165).	304
5.52.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-6- <i>O</i> -benzoil-1,2-isopropiliden-5- <i>C</i> -nitrome-til- α -D-glucofuranosa (231a) y de la 3- <i>O</i> -bencil-6- <i>O</i> -benzoil-1,2-isopropiliden-5- <i>C</i> -nitrometil- β -L-idofuranosa (231b).	307
5.53.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-5- <i>C</i> -[(benzoilamino)metil]-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-glucofuranosa (239a) y de la 3- <i>O</i> -bencil-5- <i>C</i> -[(benzoilamino)metil]-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- β -L-idofuranosa (239b).	311
5.54.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-6-benzoilamino-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D- <i>xilo</i> -hexofuran-5-ona (240).	314
5.55.- Preparación de las 3- <i>O</i> -bencil-6-benzoilamino-6-desoxi- α -D- <i>xilo</i> -hexofuran-5-ona (241a) y de la las 3- <i>O</i> -bencil-6-benzoilamino-6-desoxi- β -D- <i>xilo</i> -hexofuran-5-ona (241b).	316
5.56.- Preparación del 3- <i>O</i> -bencil-6-benzoilamino-1,5,6-tridesoxi- <i>N</i> -(1,1-difenil-metil)-1,5-imino-D-glucitol (242a) y del 3- <i>O</i> -bencil-6-benzoilamino-1,5,6-tridesoxi- <i>N</i> -(1,1-difenilmetil)-1,5-imino-L-iditol (242b).	317
5.57.- Preparación del dihidrocloruro del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol (238).	321
5.58.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D- <i>xilo</i> -pentadial-1,4-furanosa (108).	323

5.59.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-nitro- α -D-glucofuranosa (260a) y de la 3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-nitro- β -L-idofuranosa (260b).	324
5.60.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-nitro- α -D- <i>xilo</i> -hex-5-enofuranosa (249).	326
5.61.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-6-nitro- α -D- <i>xilo</i> -hexofuranosa (261).	328
5.62.- Preparación de la 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-6-nitro- α -D- <i>xilo</i> -hexofuranosa (254a) y de la 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-6-nitro- β -D- <i>xilo</i> -hexofuranosa (254b).	330
5.63.- Preparación del formiato de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-benciloxi-5-nitro-1-oxapentan-3-ilo (255).	332
5.64.- Preparación de los formiatos de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-benciloxi-3-hidroxi-4-nitrociclopentilos (256a-d).	334
5.65.- Preparación del formiato de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-benciloxi-4-nitrociclopent-3-enilo (257).	335
5.66.- Preparación del (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-benciloxi-4-nitro-3-(tris(feniltio)metil)-ciclopentanol (258a).	337
5.67.- Preparación del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-benciloxi-3-hidroxi-5-nitrociclopentanocarboxilato de metilo (264).	339
5.68.- Preparación del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-amino-2-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (265).	342
5.69.- Preparación del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-benciloxi-5-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (259a).	343

1.- Introducción

1.1.- Aminoácidos no naturales: importancia en biología y farmacología.

En las últimas décadas se han descubierto una gran variedad de péptidos naturales con funciones biológicas diversas, como los neurotransmisores (los más conocidos son las encefalinas y las endorfinas), los antibióticos (tirotricina, bacitracina, gramicidina, valinomicina), las hormonas (bradikinina, gastrina, oxitocina), los inhibidores enzimáticos y los inmunomoduladores. Estos compuestos, una vez unidos a sus correspondientes receptores, pueden influenciar la comunicación entre las células y controlar una serie de funciones vitales, como el metabolismo, la defensa inmunológica, la digestión, la sensibilidad al dolor, la reproducción, el comportamiento, los niveles de electrolitos, etc.

Hay que mencionar que los péptidos como tales raras veces se utilizan como medicamentos, debido a que su utilización presenta importantes limitaciones, tales como la baja permeabilidad a través de membranas, la degradación proteolítica, la baja solubilidad o la tendencia a agregarse, que hace que muestren una disponibilidad oral muy limitada (**Figura 1**, pág. 4).¹ Por otro parte, la ausencia de sistemas de transporte específicos delimita el paso eficiente de los péptidos hacia los sitios de acción deseados.² La susceptibilidad de los péptidos administrados por vía oral a la degradación proteolítica en el tracto intestinal, en la sangre y en otros tejidos, supone una reducción en la efectividad de estos compuestos para inducir una respuesta satisfactoria.

Un péptido, por lo tanto, para que pueda ser usado como fármaco, debe mantener su forma farmacológicamente activa al quedar expuesto a las enzimas proteolíticas en los sistemas digestivo y circulatorio. Considerando que los derivados, por lo general se administran lejos del sitio de acción, es necesario mejorar su estabilidad metabólica.

¹ (a) Fix, J. A. "Oral controlled release technology for peptides: status and future prospects" *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 1760. (b) Olso, G. L.; Bolin, D. L.; Grave, V. J. "Concepts and progress in the development of peptide mimetics" *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039.

² Yang, C. Y.; Dantzig, A. H.; Pidgeon, C. "Intestinal peptide transport systems and oral drug availability" *Pharm. Res.* **1999**, *16*, 1331.

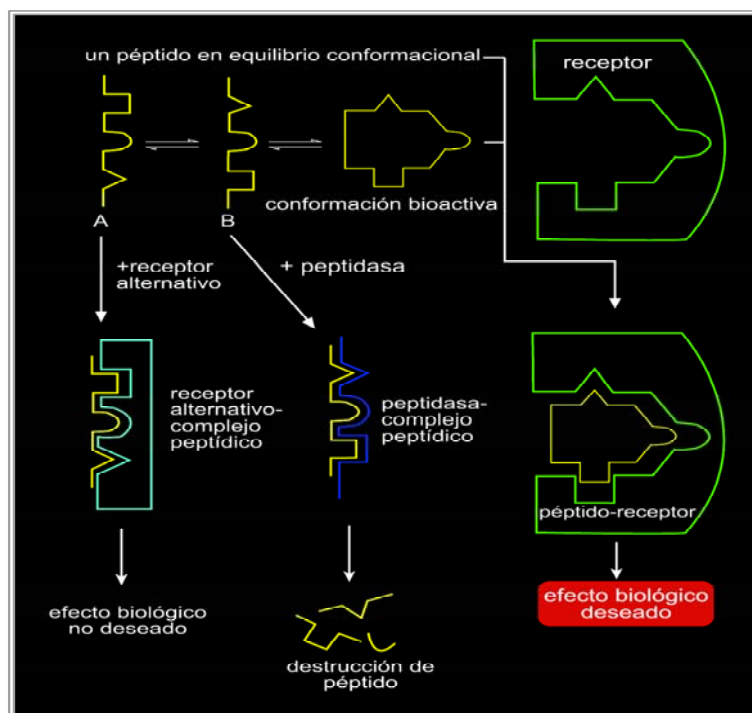


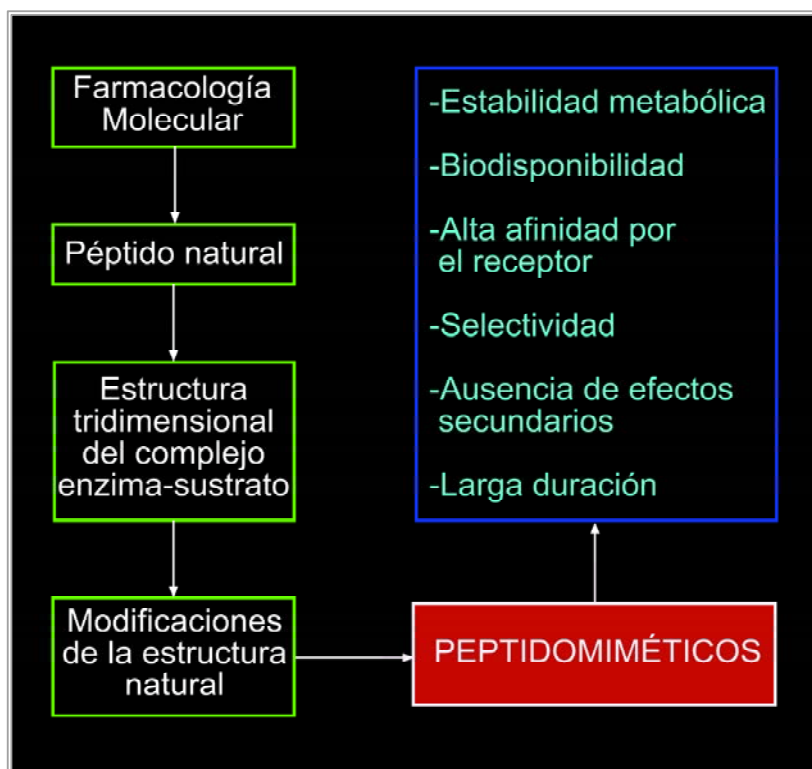
Figura 1

Como consecuencia de lo anterior, se busca reemplazarlos por otras moléculas, entre las cuales se encuentran los peptidomiméticos³ o peptoides, que se definen como “estructuras diseñadas para realizar las funciones de un péptido en interacciones con receptores y enzimas...y que poseen no solo afinidad, sino también eficacia o función como sustratos”. Tales funciones incluyen obtener un efecto biológico específico por inhibición o una actividad agonista/antagonista.

Actualmente, el avance de las técnicas de análisis ha permitido conocer de cerca la estructura de las enzimas y de sus centros activos y, más aún, la estructura y conformación de algunos complejos enzima-sustrato.

Basándose en el conocimiento de la enzima, para buscar nuevos fármacos se parte de un péptido natural y se va modificando su estructura hasta conseguir disponer de sustancias que cumplan las propiedades indicadas en la **Figura 2** (pág. 5), donde además se representa la secuencia lógica de las investigaciones.

³ (a) Castells, J. P. *Química e industria* **1998**, 502. (b) Blackburn, B.; Gadek, T. R. “Glycoprotein IIb/IIIa antagonist” *Ann. Rep. Med. Chem.* **1993**, 28, 79.

**Figura 2**

Así, se buscan compuestos que por un lado presenten una mayor estabilidad metabólica y una mayor biodisponibilidad, la cual se da cuanto más se aleje la estructura del péptido sintético de la del péptido natural, de modo que no pueda ser reconocido por las proteasas.

Por otra parte, se buscan compuestos que posean una elevada afinidad por el receptor, así como una buena selectividad y ausencia de efectos secundarios. Los péptidos de tamaño pequeño y medio son moléculas muy flexibles que adoptan en disolución un gran número de conformaciones distintas e intercambiables a través de un rápido equilibrio. Debido a ello, la mayoría de los que presentan actividad biológica no pueden utilizarse con fines terapéuticos, puesto que los distintos conformeros presentes pueden interaccionar con diferentes receptores, dando lugar a respuestas múltiples. La introducción de elementos que confieran rigidez a la cadena peptídica, limitando su libertad conformacional, es un aspecto crítico en la búsqueda de aplicaciones farmacológicas para este tipo de compuestos. En comparación con los péptidos naturales no modificados, sus análogos restringidos suelen mostrar propiedades farmacológicas más favorables. Asimismo, esta estrategia proporciona un método muy conveniente para investigar la relación existente entre estructura y actividad, y a través de ella

poder determinar la conformación que adopta el péptido al interactuar con su receptor, lo que permitiría diseñar racionalmente análogos peptídicos que puedan ser utilizados como medicamentos.

Para llevar a cabo este diseño, es necesario tener un buen conocimiento de las propiedades estructurales de las proteínas. Si se analiza la estructura tridimensional de una proteína, se puede observar que sus plegamientos terciarios y cuaternarios se forman por asociación de un número limitado de elementos con estructura secundaria, como son las láminas, las hélices y los bucles, representados en la **Figura 3**.⁴

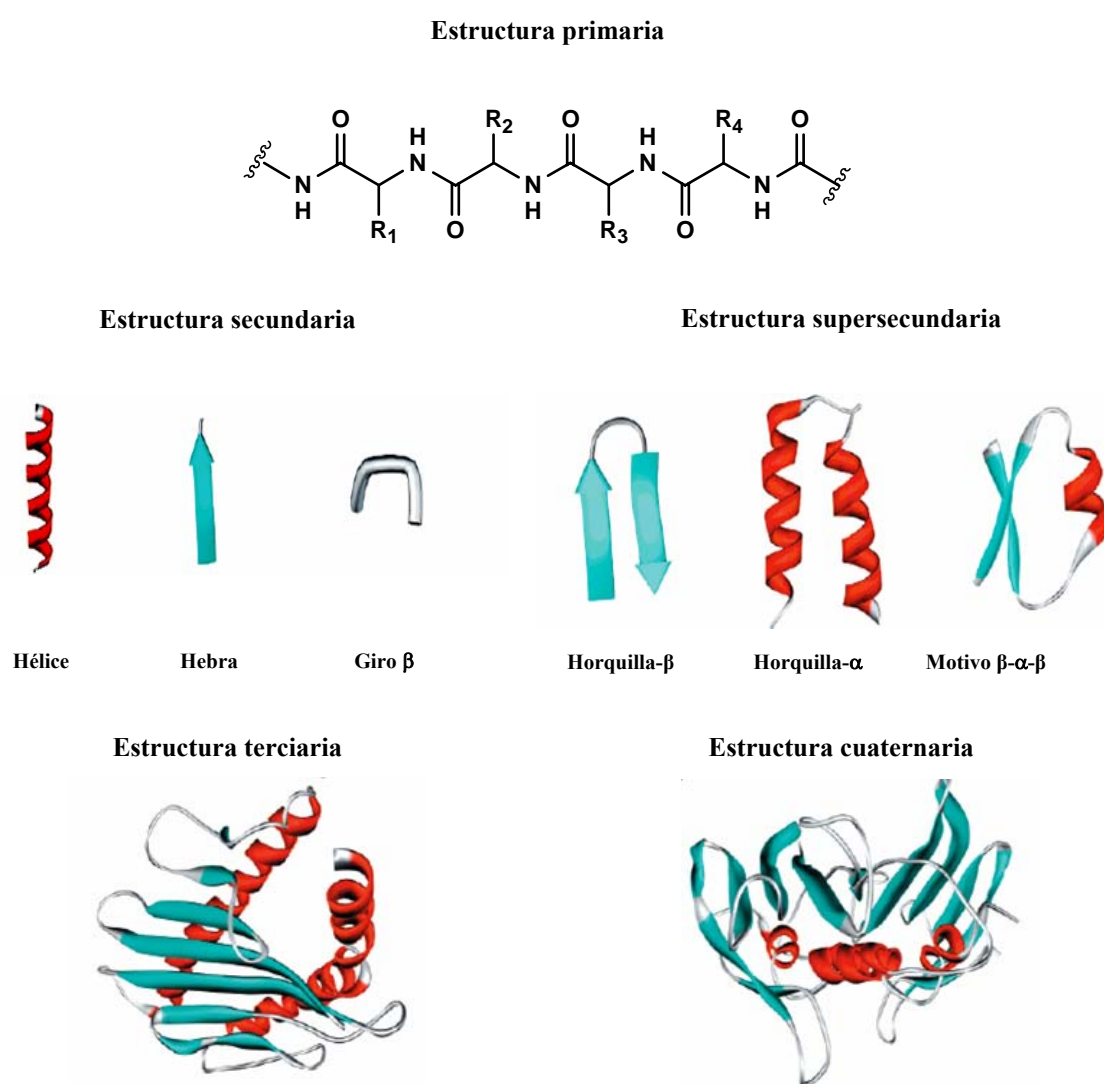


Figura 3: *Varios niveles de organización estructural observados en las proteínas.*

⁴ Venkatraman, J.; Shankaramma, S. C.; Balaram, P. "Design of folded peptides" *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3131.

La estabilidad de los plegamientos específicos está determinada por la interacción entre residuos que están distantes en la secuencia. Por ello, las estrategias de diseño de peptidomiméticos deben incluir:⁵

1. Restricciones estructurales, como ciclos, grupos voluminosos, etc., que fijen la posición espacial de las distintas partes de la molécula, favoreciendo el plegamiento del esqueleto hacia una estructura secundaria estable, pero manteniendo convenientemente dispuestos los grupos funcionales necesarios para desempeñar sus respectivas funciones.
2. Modificaciones de las cadenas laterales de los aminoácidos, en lo que son de gran utilidad los α -aminoácidos no naturales, para que maximicen las interacciones hidrofóbicas con el medio y así formar un núcleo más compacto, a la vez que interaccionen entre ellos por enlaces de hidrógeno e interacciones iónicas que estabilicen la estructura secundaria.
3. Modificaciones de los esqueletos peptídicos, con la utilización de β , γ o δ -aminoácidos, en lugar de α -aminoácidos, puesto que los péptidos correspondientes suelen tener más tendencia a formar estructuras secundarias estables.

Tal vez uno de los ejemplos exitosos más antiguos de peptidomiméticos sea la droga antihipertensiva captopril, (**1**, **Figura 4**) que es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) que actúa bloqueando el centro activo de la misma.⁶

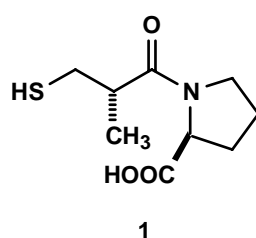


Figura 4

⁵ (a) Bryson, J. W.; Betz, S. F.; Lu, H. S.; Suich, D. J.; Zhou, H. X.; O'Neil, K. T.; DeGrado, W. F. "Protein design: A hierarchic approach" *Science* **1995**, 270, 935. (b) DeGrado, W. F.; Summa, C. M.; Pavone, V.; Nastri, F.; Lombardi, A. "De novo design and structural characterization of proteins and metalloproteins" *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, 68, 779. (c) Rohl, C. A.; Baldwin, R. L. "Deciphering rules of helix stability in peptides" *Methods Enzymol.* **1998**, 295, 1.

⁶ Ahnfelt-Rønne I. Enzymes and Enzyme Inhibitors, en Krogsgaard-Larsen P., Liljefors T., Madsen U., editores, "A Textbook of drug design and development", Segunda Edición, Harwood, Amsterdam, **1996**.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es la responsable de la transformación de la angiotensina I, que no tiene ningún tipo de actividad fisiológica, en la angiotensina II, un potente agente vasoconstrictor (**Figura 5**), mediante la liberación del dipéptido His-Leu.

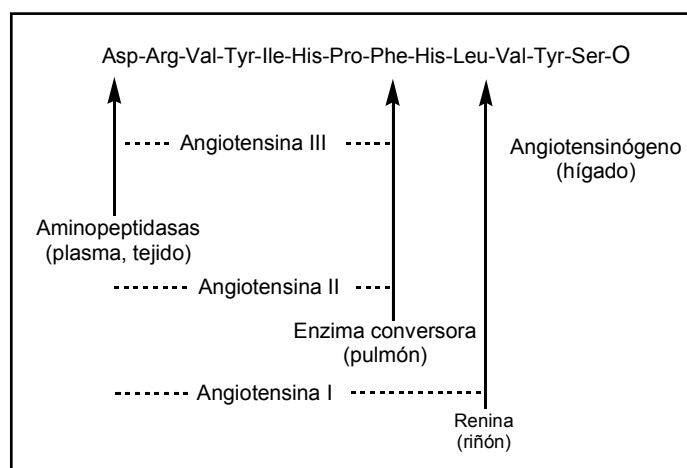


Figura 5

Los dos aminoácidos del extremo C-terminal de la angiotensina I se asocian al centro activo de la ECA mediante la unión entre el oxígeno del grupo CO de la unión peptídica que va a ser cortada por acción de la enzima y un átomo de Zn^{+2} , presente en el centro activo de la misma. Al formarse esta unión, se desplaza una molécula de agua que está unida al Zn^{+2} .

El captopril presenta un grupo sulfidrilo, un grupo químico más adecuado para unirse al átomo de Zn^{+2} , bloqueando así el centro activo de la enzima. Esta unión es, por lo tanto, irreversible,

El captopril fue la primera molécula sintetizada por variación estructural de inhibidores peptídicos naturales de la ECA, lo que permitió iniciar los estudios de variación estructural en otras moléculas con sus receptores correspondientes, aspecto que se vio mejorado tras la incorporación de la cristalografía por difracción de rayos X.

Otro ejemplo representativo es el caso del péptido **3** (**Figura 6**, pág. 9), un potente agonista de la somatostatina (**2**),⁷ una hormona proteica que interviene indirectamente en la regulación de la glucemia e inhibe la secreción de insulina y glucagón.

⁷ Para bibliografía sobre miméticos de la somatostatina y péptidos cíclicos similares, ver: MacDonald, M.; Aubé, J. "Approaches to cyclic peptide β -turn mimics" *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 417.

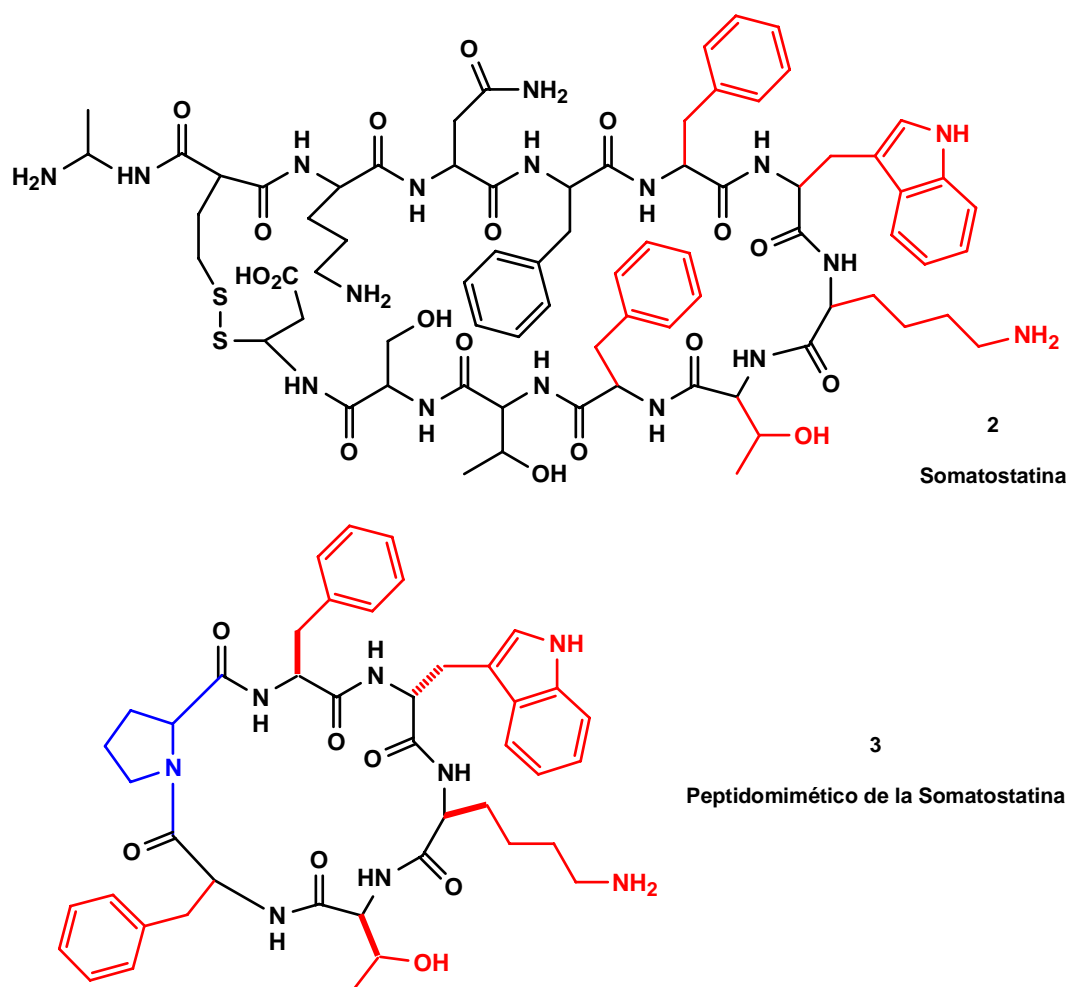


Figura 6

Este péptido **3** mantiene la secuencia **Phe-Trp-Lys-Thr-Phe** de la somatostatina (**2**) -la responsable de la interacción con el receptor y por lo tanto de la actividad biológica-, siendo sustituido el resto de su cadena polipeptídica cíclica por una unidad de prolina.

Sin embargo los peptidomiméticos que, como **3**, incluyen unidades de prolina u otros α -aminoácidos cíclicos, a pesar de presentar la notable ventaja de una mayor rigidez conformacional, siguen presentando el inconveniente de que al tratarse de α -aminoácidos su biodisponibilidad no es suficientemente satisfactoria. Estos problemas vienen resolviéndose utilizando péptidomiméticos que resulten de reemplazar α -aminoácidos en los α -péptidos por β -, γ - o δ -aminoácidos.

1.2.- Peptidomiméticos basados en β -péptidos.⁸

La estrategia de diseño de peptidomiméticos basada en β -aminoácidos ha resultado ser muy atractiva, debido a la combinación de la proximidad estructural que existe entre α - y β -aminoácidos y la estabilidad de los β -péptidos frente a la acción de la hidrolasas.⁹

1.2.1.- Agonistas y antagonistas basados en β -péptidos.

De hecho, existen numerosos ejemplos en los que se usan β -aminoácidos para el diseño de agonistas y antagonistas.¹⁰ El potencial de los β -aminoácidos para el diseño de agonistas de receptores ya fue reconocido en trabajos publicados entre 1960 y 1970, en los cuales se realizaron sustituciones de α -aminoácidos por β -aminoácidos en la estructura de las hormonas adrenocorticotropina (ACTH),¹¹ angiotensina II,¹² gastrina¹³ y oxitocina,¹⁴ y se estudiaron las actividades de los derivados. Por ejemplo, los análogos de la angiotensina II (**Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe**),¹⁵ en los cuales el Asp-1 fue sustituido por un β -D-Asp y por un β -L-Asp, resultaron ser un 50% más activos que la propia angiotensina II y la duración de sus efectos fue 2-3 veces más prolongada. Este incremento de la actividad probablemente está relacionado con su gran resistencia a la leucina aminopeptidasa. En un estudio posterior, se sustituyó la Phe-8 por la β -Phe, lo cual dió lugar a un análogo de la angiotensina II que presentó una disminución en su actividad vasoconstrictora. Otros análogos de la angiotensina II conteniendo β -Tyr y β -Ile resultaron ser menos hipertensos que el péptido original.¹⁶ El

⁸ Seebach, D.; Gardiner, J. " β -Peptidic peptidomimetics" *ASAP Acc. Chem. Res.*, **ASAP Article**, 10.1021/ar700263g.

⁹ Aguilar, M.; Purcell, A. W.; Devi, R.; Lew, R.; Rossjohn, J.; Smith, A. I.; Perlmutter, P. " β -amino acid-containing hybrid peptides, new opportunities in peptidomimetics" *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2884.

¹⁰ Steer, D. L.; Lew, R. A.; Perlmutter, P.; Smith, A. I.; Aguilar, M. " β -amino acids: Versatile peptidomimetics" *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 811.

¹¹ Doepfner, W.; *Prog. Endocrinol, Proc. 3rd Int. Congr. Endocrinol.* **1968-1969**, 407.

¹² (a) Riniker, B.; Schwyzer, R. "Synthetische analoge des hypertensins. V. α -L-, β -L-, α -D- und β -D-Asp1-Val5-Hypertensin II; Desamino-Val5-Hypertensin II" *Helv. Chim. Acta* **1964**, 2357 (b) Chaturvedi, N. C.; Park, W. K.; Smeby, R. R.; Bumpus, F. M. "Analogues of angiotensin II. I. Solid phase synthesis" *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 177.

¹³ Morley, J. S. *Proc. 8th Eur. Pept. Symp.* **1967-1968**, 407.

¹⁴ Manning, M.; du Vigneaud, V. "4- β -Alanine-oxytocin: An oxytocin analog containing a twenty-one-membered disulfide ring" *Biochemistry* **1965**, 4, 1884.

¹⁵ (sustancia circulante en la sangre con efecto vasoconstrictor, que actúa en diferentes lugares, regulando la presión arterial entre otras acciones).

¹⁶ Stachowiak, K.; Khosla, M. C.; Bumpus, F. M. "Synthesis of angiotensin II analogs by incorporating β -homotyrosine or β -homoisoleucine residues" *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1128.

resultado de estos tres estudios demostró el papel que juegan los β -aminoácidos en la determinación de la interacción entre la composición del péptido y la estabilidad enzimática en la actividad biológica de la angiotensina II.

Posteriormente, en un intento por diseñar inhibidores de la gastrina, hormona inductora de la secreción gástrica, el agonista de la hormona **Boc-Trp-Leu-Asp-Phe** fue convertido en su antagonista mediante la introducción de β -Leu, β -Asp o β -Phe en el péptido.¹⁷ Se observó que la introducción de un grupo metileno extra con β -Leu o β -Asp no afectó de forma significativa a la afinidad del péptido. Sin embargo, el uso de β -aminoácidos proporcionó una mayor estabilidad al enlace escindible Leu-Asp frente a la ruptura proteolítica, mejorando así la actividad del antagonista.

Recientemente se desarrolló una nueva estrategia para el diseño de agonistas de receptores, en la que la sandostatina (**4**, **Figura 7**), análogo de la somatostatina, fue usado como un *scaffold* para construir un nuevo péptido que contenga exclusivamente β -aminoácidos y que presente la misma afinidad de unión al receptor que el péptido original. El propósito de este estudio fue diseñar un derivado con una mayor biodisponibilidad que la sandostatina.

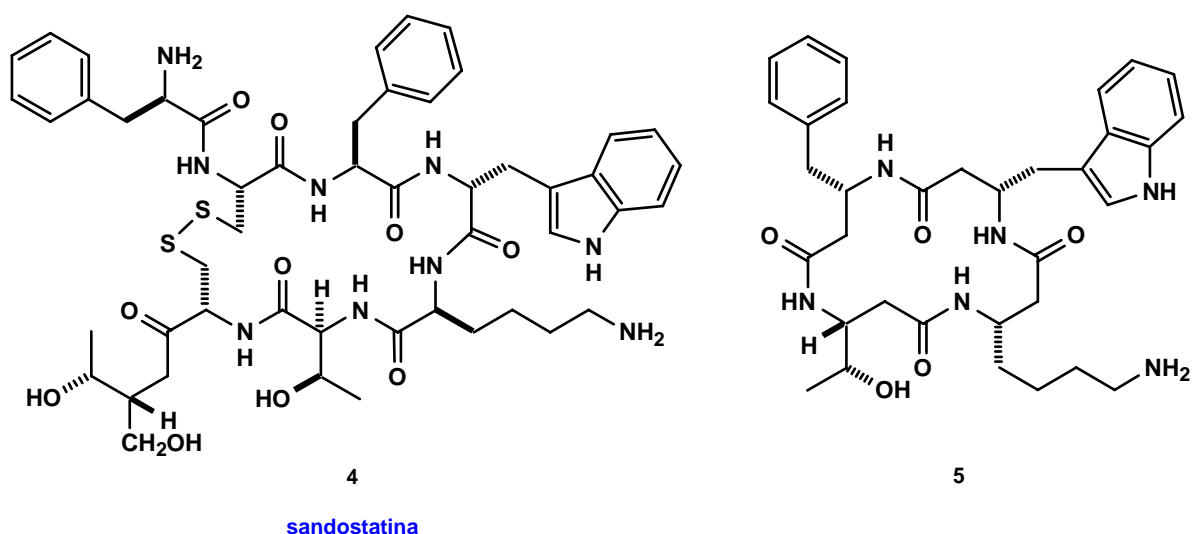


Figura 7: Estructura de la sandostatina (**4**) y de β -péptido análogo de la sandostatina (**5**).

¹⁷ Rodríguez, M.; Fulcrand, P.; Laur, J.; Aumelas, A.; Bali, J. P.; Martínez, J. "Synthesis of gastrin antagonists, analogs of the C-terminal tetrapeptide of gastrin, by introduction of a β -homo residue" *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 522.

Se observó que el β -tetrapéptido cíclico **5** (**Figura 7**, pág. 11) mostraba una importante actividad, aunque dos órdenes de magnitud menor que la sandostatina.¹⁸ Este estudio demostró que los β -péptidos pueden interactuar con proteínas de forma análoga a los α -péptidos y mimetizar su afinidad al receptor.

Los β -aminoácidos juegan también un papel importante en el desarrollo de inhibidores de la agregación plaquetaria.¹⁹ La unión del fibrinógeno a su receptor en las plaquetas, la glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), es un requisito indispensable para la agregación plaquetaria. Por lo tanto, debido a su potencial en el tratamiento de trombosis asociadas con desórdenes cardiovasculares, se han preparado varios antagonistas de la GPIIb/IIIa. La mayoría de los inhibidores conocidos son derivados o miméticos de la secuencia **Arg-Gly-Asp** (RGD), presente en varias glicoproteínas GPIIb/IIIa. Cabe destacar los trabajos llevados a cabo por Kottirsch y col., que prepararon una serie de inhibidores de estructura general **6** (**Figura 8**, pág. 13) y llevaron a cabo estudios *in vivo* para determinar su capacidad de inhibición.²⁰ De forma similar, Hayashi desarrolló el inhibidor de agregación plaquetaria **7** basado en el tripéptido Arg-Gly-Asp, usando un β -aminoácido disustituído tal y como se muestra en la **Figura 8** (pág. 13).²¹ Estos análogos contienen los grupos funcionales requeridos para interactuar con los puntos de unión del centro activo, donde el grupo amidinofenil sustituye a la arginina y el grupo carboxilo a la cadena lateral del ácido aspártico, ambos necesarios para la unión. En general, la conformación del péptido estuvo influenciada por la naturaleza del β -aminoácido. Cuando se usó un β -aminoácido disustituído, el péptido adoptó una mayor rigidez estructural, mejorando así su afinidad.

¹⁸ (a) Gademann, K.; Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. "Synthesis and biological evaluation of a cyclo- β -tetrapeptide as a Somatostatin analogue" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1223. (b) Gademann, K.; Ernst, M.; Seebach, D.; Hoyer, D. "The cyclo- β -tetrapeptide (β -HPhe- β -HThr- β -HLys- β -HTrp): Synthesis, NMR structure in methanol solution, and affinity for human Somatostatin receptors" *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 16.

¹⁹ Scarborough, R. M. "Structure-activity relationship of β -amino acid-containing integrin antagonists" *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 971.

²⁰ Kottirsch, G.; Zerwes, H. G.; Cook, N. S.; Tapparelli, C. " β -amino acid derivatives as orally active non-peptide fibrinogen receptor antagonists" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 727.

²¹ Hayashi, Y.; Katada, J.; Harada, T.; Tachiki, A.; Iijima, K.; Takiguchi, Y.; Muramatsu, M.; Miyazaki, H.; Asari, T.; Okazaki, T.; Sato, Y.; Yasuda, E.; Yano, M.; Uno, I.; Ojiva, I. "GPIIb/IIIa Integrin antagonists with the new conformational restriction unit, trisubstituted β -amino acid derivatives, and a substituted benzamidine structure" *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2345.

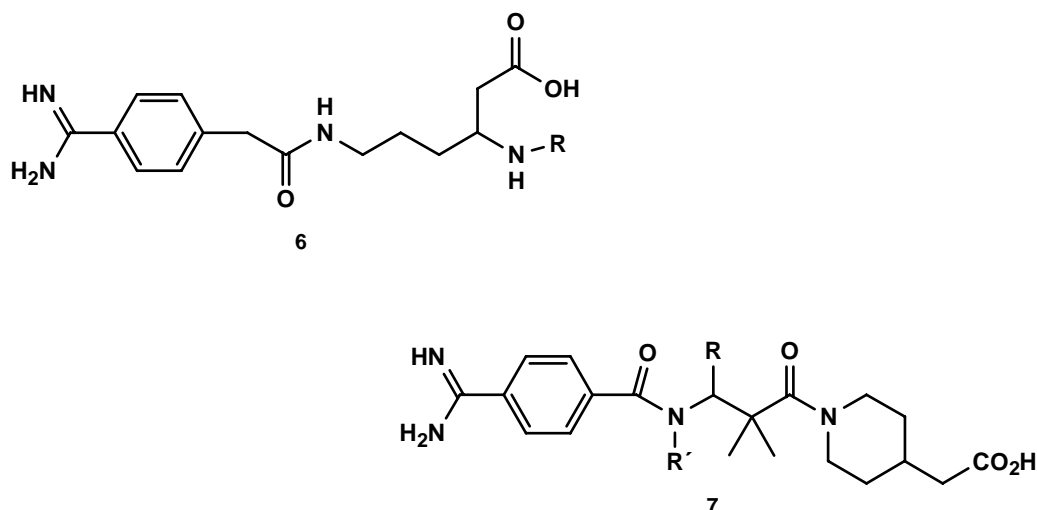


Figura 8: Estructura general de los inhibidores de Kottirsch (6) y de Hayashi (7), donde *R* y *R'* son grupos *–alquilo* y *–arilo*.

En otro estudio centrado en la inhibición de la agregación plaquetaria, se desarrolló un peptidomimético basado en la secuencia Arg-Gly-Asp-Phe (RGDF), incorporando un β -aminoácido para mejorar la estabilidad metabólica, tal y como se muestra en la **Figura 9** (pág. 14).²² Inicialmente, en un intento por mejorar la actividad del péptido, se sintetizó un análogo donde el residuo de arginina se reemplazó por un grupo amidinofenilo, más rígido, conservando el enlace escindible Asp-Phe (**Figura 9b**, pág. 14). Posteriormente, los aminoácidos Asp y Phe del extremo C-terminal se reemplazaron por un β -aminoácido sustituido (**Figura 9c**, pág. 14). En el nuevo péptido el ácido carboxílico terminal juega el mismo papel que la cadena lateral del ácido aspártico inicial y la necesidad de una interacción hidrofóbica dada por la Phe original fue proporcionada por el grupo fenilo de la cadena lateral del β -aminoácido.

²² Zablocki, J. A.; Miyano, M.; Zupiec, M. E.; Rico, J. G.; Lindmark, R. J.; Adams, S. P.; Nicholson, N. S.; Taite, B. B.; Salyers, A. K.; King, L. W.; Campion, J. G.; Feigen, L. P. "A novel series of orally active antiplatelet agents" *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 539.

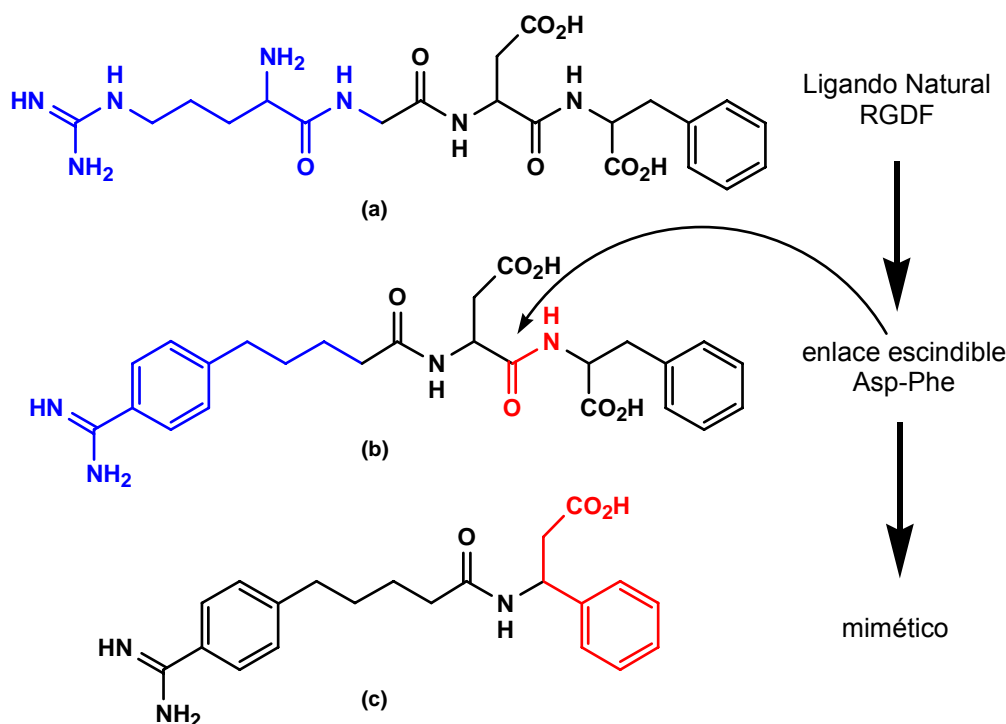


Figura 9: Ruta de síntesis de un mimético, estable y activo, de la secuencia peptídica RGDF.

1.2.2.- Inhibidores de proteasas y peptidasas basados en β -péptidos.

Las reacciones proteolíticas juegan un papel importante en numerosos procesos celulares como la apoptosis, la coagulación de la sangre o la regulación hormonal. Realmente, los procesos proteolíticos están involucrados en numerosas enfermedades, tales como la hipertensión, la trombosis, la autoinmunidad y la invasión viral. Dada la importancia de las proteasas y las peptidasas en varios de estos procesos inter- e intracelulares, los inhibidores de estas enzimas pueden actuar como sondas moleculares o como agentes terapéuticos contra varias enfermedades. Sin embargo, a pesar de los avances obtenidos en el diseño de inhibidores enzimáticos, son necesarios nuevos métodos para desarrollar inhibidores de las distintas clases de enzimas, especialmente para el diseño de moléculas capaces de inhibir de forma selectiva las distintas enzimas de una misma familia enzimática. Una de las aproximaciones peptidomiméticas para la síntesis de inhibidores enzimáticos que ha surgido en los últimos años, se basa en el uso de β -aminoácidos.

La ya comentada resistencia de los péptidos que contienen β -aminoácidos a la degradación enzimática fue reconocida hace unos 30 años, cuando se observó que análogos de la

adenocorticotropina ACHT²³ (Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Ala-Gly-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu -Glu-Phe-OH) y de la angiotensina II¹² (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) que incorporan β -aminoácidos, eran resistentes a la degradación por aminopeptidasas. Posteriormente, se estudió un amplio rango de nuevos β -péptidos que, cuando fueron tratados con diversas enzimas proteolíticas como la pepsina, la tripsina, la quimotripsina, la elastasa y la carboxipeptidasa A, permanecieron inalterados durante varios días, al contrario que los correspondientes α -péptidos, que se degradaron en cuestión de minutos.²⁴ Sin embargo, a pesar de que los β -péptidos son resistentes a la degradación enzimática, son incapaces de inhibir el ataque de las enzimas a los α -péptidos, lo que sugirió que los β -péptidos no se unen a las proteasas. A diferencia de los β -péptidos que contienen exclusivamente β -aminoácidos, los α -péptidos que contienen algún β -aminoácido, además de presentar un gran potencial en el desarrollo de inhibidores enzimáticos con aplicaciones terapéuticas, tienen una elevada afinidad por la enzima diana.

Con frecuencia, el diseño de inhibidores enzimáticos se basa en la estructura del estado de transición del complejo enzima-sustrato, rodeado por los diversos grupos funcionales de las cadenas laterales de los residuos que generan especificidad.

Los α -hidroxi- β -aminoácidos son una clase importante de β -aminoácidos, de utilidad para el diseño de peptidomiméticos, que se encuentran presentes en la estructura de inhibidores de enzimas hidrolíticas. Un ejemplo es la apstatina **8** (**Figura 10**, pág. 16), que es un inhibidor específico de aminopeptidasas P.²⁵ También existen compuestos naturales aislados de diversos organismos,²⁶ que contienen α -hidroxi- β -aminoácidos, como por ejemplo la bestatina **9** (pág. 16),²⁷ que es un inhibidor de aminopeptidasas N.

²³ Doepfner, W.; *Prog. Endocrinol, Proc. 3rd Int. Congr. Endocrinol.* **1968-1969**, 407.

²⁴ (a) Seebach, D.; Abele, S.; Schreiber, J. V.; Martinoni, B.; Nussbaum, A. K.; Schild, H.; Schulz, H.; Hennecke, H.; Woessner, R.; Bitsch, F. "Biological and pharmacokinetic studies with β -peptides" *Chimia* **1998**, 52, 734. (b) Hintermann, T.; Seebach, D. "The biological stability of β -peptides. No interactions between α - and β -peptidic structures?" *Chimia* **1997**, 51, 244.

²⁵ Maggiore, L. L.; Orawski, A. T.; Simmons, W. H. "Apstatin analogue inhibitors of Aminopeptidase P, a Bradykinin-degrading enzyme" *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2394.

²⁶ Cardillo, G.; Tomasini, C. "Asymmetric synthesis of β -amino acids and α -substituted- β -amino acids" *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 2, 117.

²⁷ Roers, R.; Verdine, G. L. "Concise enantio- and diastereoselective synthesis of α -hydroxy- α -methyl- β -amino acids" *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3563.

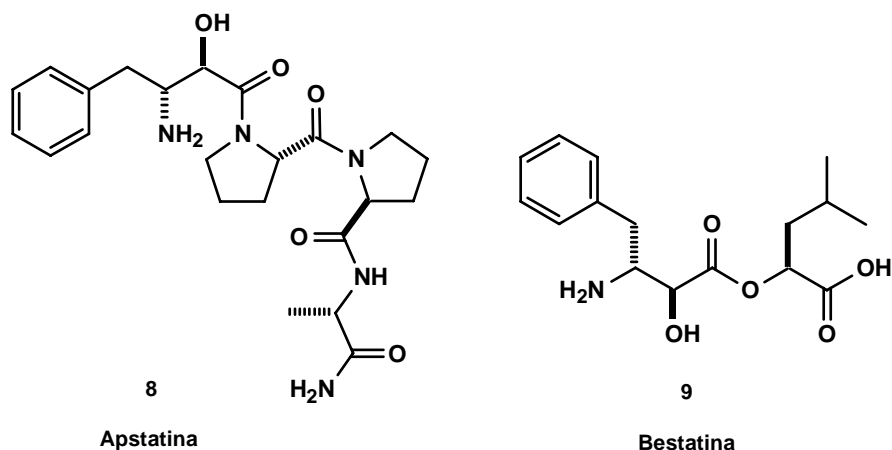


Figura 10

En estudios posteriores se han utilizado α -hidroxi- β -aminoácidos para estudiar la relación estructura-actividad del sitio activo de la proteasa VIH-1.²⁸ Se ha llevado a cabo la síntesis y el análisis de un amplio número de inhibidores que contienen α -hidroxi- β -aminoácidos (**Figura 11**), concretamente aquellos que incorporan diferentes grupos arilo en la posición P₁. Se encontró que el efecto que genera la presencia de anillos de benceno en esta posición era fundamental para su actividad antiviral.

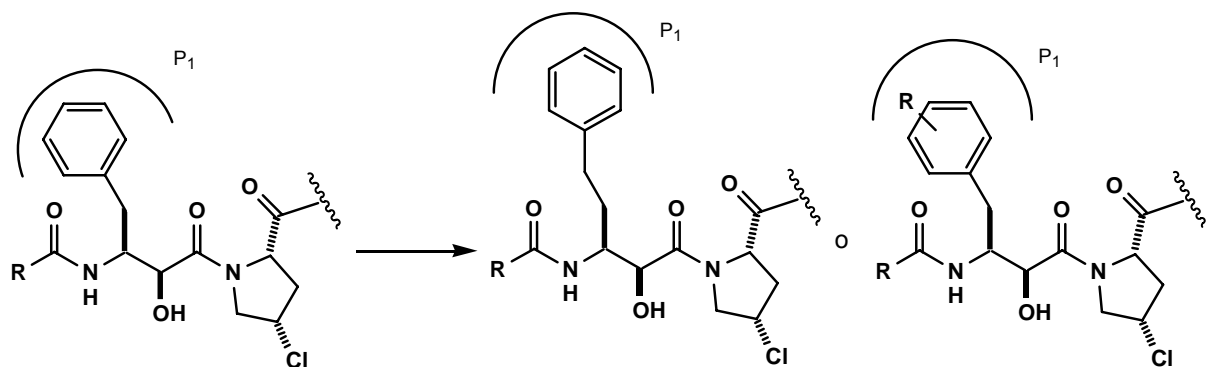


Figura 11: Diseño de inhibidores de la proteasa VIH-1 con AHPPA (ácido 3-amino-2-hidroxi-5-fenilpentanoico) y con AHPBA (ácido 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoico).

²⁸ Takashiro, E.; Hayakawa, I.; Nitta, T.; Kasuya, A.; Miyamoto, S.; Ozawa, Y.; Yagi, R.; Yamamoto, I.; Shibayama, T.; Nakagawa, A.; Yabe, Y. "Structure-activity relationship of HIV-1 protease inhibitors containing α -hydroxy- β -amino acids. Detailed study of P₁ site" *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2063.

Otro trabajo en el que se han empleado α -hidroxi- β -aminoácidos, incluye el uso de la α -hidroxi- β -fenilalanina en un análogo del péptido **Pro-Phe-His-Leu-Val**, para estabilizar el enlace escindible Leu-Val.²⁹ El compuesto resultó ser un potente inhibidor de la renina, una aspartil-proteasa que genera angiotensina I a partir del angiotensinógeno (pág. 8).

Otra aplicación biológica interesante de los β -aminoácidos es el diseño de inhibidores de las β -lactamasas,³⁰ causantes de la resistencia bacteriana, para lo cual se han utilizado derivados fosforamidatos que contienen β -aminoácidos. La inhibición de la enzima se debe a un proceso de fosforilación del sitio activo, tal y como podemos observar en la **Figura 12**, donde los análogos se unen de forma covalente al sitio activo a través del grupo fosforamidato, actuando como grupo saliente el β -aminoácido.

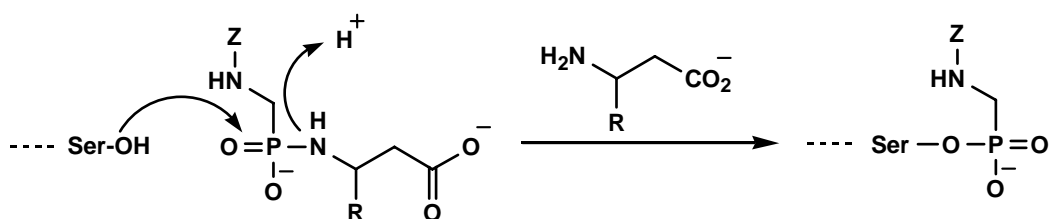


Figura 12: Mecanismo de inhibición de β -lactamasas por un β -aminoácido.

Los fosforamidatos que contienen β -aminoácidos son más activos que los que contienen α -aminoácidos, lo que indica que los primeros son más básicos y actúan mejor como grupos salientes bajo esas condiciones.

Otra alternativa para el diseño de inhibidores enzimáticos es el uso de una secuencia peptídica como base, a la que posteriormente se le realizan una serie de modificaciones químicas, con el objetivo de estabilizar el enlace escindible. Por ejemplo, en un estudio reciente se usaron β -aminoácidos para estabilizar inhibidores de la enzima endopeptidasa EC 3.4.24.15 (EP 24.15).³¹

²⁹ Iizuka, K.; Kamijo, T.; Harada, H.; Akahane, K.; Kubota, T.; Umeyama, H.; Kiso, Y. "Design and synthesis of an orally potent human renin inhibitor containing a novel amino acid, cyclohexylnorstatine" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1678.

³⁰ Bateson, J. H.; Gasson, B. C.; Khushi, T.; Neale, J. E.; Payne, D. J.; Tolson, D. A.; Walker, G. "The synthesis and serine β -lactamase inhibitory activity of some phosphoramidate analogues of dipeptides" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1667.

³¹ (a) Steer, D. L.; Lew, R. A.; Aguilar, M. I. "Design and synthesis of inhibitors incorporating β -amino acids of metalloendopeptidase EC 3.4.24.15" *J. Pep. Sci.* **2000**, 6, 470. (b) Steer, D. L.; Lew, R. A.; Aguilar, M. I. *Proc. 26th Eur. Pept. Symp.* **2000-2001**, 171.

El caso más estudiado es el del inhibidor *N*-[(*R,S*)-carboxi-3-fenilpropil]-Ala-Ala-Tyr-*p*-aminobenzoato (CFP) preparado por Orłowski³² (**Figura 13**). El CFP es un inhibidor potente y específico; sin embargo es inestable *in vivo*, debido a la ruptura del enlace Ala-Tyr por la enzima neprilisina (EP 24.11).

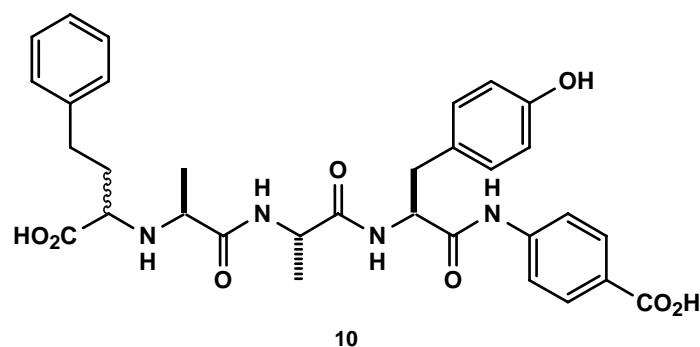


Figura 13: Estructura del CFP, inhibidor del EP 24.15.

Se han empleado un gran número de sustituciones que involucran β -aminoácidos para estabilizar este derivado y los resultados obtenidos se recogen en la **Tabla 1**.

Peptido	Secuencia	IC ₅₀ (μ M) EP 24.15	% Degr por EP 24.11
CFP-1	cyp-A-A-Y- <i>p</i> Ab	0.06	100
CFP-2	cyp-A-A-Y- β G	0.12	100
CFP-3	cyp-A- β G-Y- β G	5.6	0
CFP-4	cyp-A- β 2A-Y- β G	6.3	0
CFP-5	cyp-A- β 3A-Y- β G	>500	0
CFP-6	cyp-A-A- β 3Y- β G	25	0

Tabla 1: Secuencia de aminoácidos, actividad de inhibición y % de degradación por la enzima EP 24.11.

³² (a) Chu, T. G.; Orłowski, M. "Active site directed *N*-carboxymethyl peptide inhibitors of a soluble metalloendopeptidase from rat brain" *Biochemistry* **1984**, 23, 3598. (b) Orłowski, M.; Michaud, C.; Molineaux, C. J. "Substrate-related potent inhibitors of brain metalloendopeptidase" *Biochemistry* **1988**, 27, 597.

En primer lugar el ácido *p*-aminobenzoico fue reemplazado por β -Gly. Este análogo presenta una actividad de inhibición menor para el EP 24.15 y fue degradado por el EP 24.11 tan rápidamente como el CFP-1, lo que indica que el análogo con β -Gly presenta una actividad similar a la de la molécula original. La siguiente modificación llevada a cabo fue la incorporación de β -Gly o β -Ala en el enlace escindible de CFP-2, para dar lugar a los análogos CFP-3 y CFP-4, respectivamente. Se observó un incremento en el IC_{50} . Por el contrario, la sustitución del residuo Ala por un β^3 -Ala suprime completamente la actividad de inhibición del EP 24.15. La sustitución del residuo escindible Tyr por el residuo β -Tyr, también dio lugar a la inhibición de la enzima.

Debemos destacar que todos los análogos que contienen β -aminoácidos en la región del enlace escindible fueron totalmente resistentes a la degradación por EP 24.11.

El mecanismo propuesto para la estabilización de un enlace peptídico por un β -aminoácido implica el desplazamiento del enlace peptídico escindible del sitio activo, debido a la presencia de un átomo de carbono adicional, evitando así la proteólisis. Esto se muestra esquemáticamente en la **Figura 14**, donde la molécula de agua coordinada al Zn se une al carbonilo escindible del α -péptido, interacción que no puede tener lugar para el péptido que contiene β -aminoácidos.

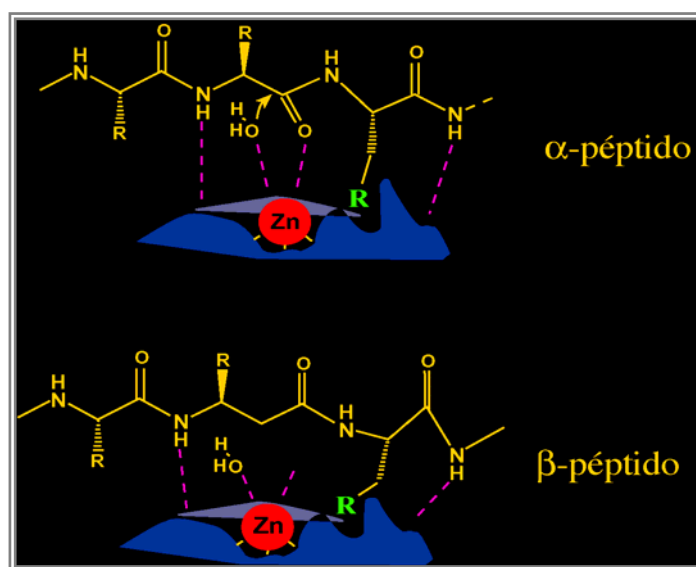


Figura 14: Diagrama esquemático de la unión de un α -péptido y de un péptido que contiene un β -aminoácido al sitio activo de la enzima EP 24.15, que demuestra como el péptido con un β -aminoácido puede unirse al sustrato pero no romperse por medio de peptidasas.

Resumiendo, todo esto demuestra claramente que la incorporación de β -aminoácidos en secuencias peptídicas representa un potente mecanismo para estabilizar péptidos frente a un ataque proteolítico, poniendo de manifiesto el gran potencial de los β -aminoácidos en el diseño de peptidomiméticos inhibidores de peptidasas.

1.3.- β -Aminoácidos: características estructurales, fuentes naturales, síntesis y aplicaciones.

Los β -aminoácidos son actualmente nuevas y potentes herramientas para el desarrollo de nuevos medicamentos, como se indica en el apartado previo (apartado 1.2), dado que al no ser los β -péptidos procesados en la célula tan eficientemente como los péptidos naturales, su eficacia farmacológica es mayor que la de los medicamentos basados en α -péptidos. Como consecuencia de ello, se espera poder seguir obteniendo resultados notables en este campo en un futuro próximo, así como en el de biomateriales basados en β -péptidos, de previsibles propiedades únicas. Esta es la razón por la que actualmente existe un interés creciente en la síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos, interés que se ve acrecentado por las propiedades biológicas de los propios aminoácidos, por su presencia en compuestos naturales y por tratarse de potenciales precursores de las β -lactamas.³³

Los β -aminoácidos son similares a los α -aminoácidos ya que también presentan un grupo amino y un grupo carboxi terminales. Sin embargo, en los β -derivados estos grupos se encuentran separados por dos átomos de carbono, tal y como se muestra en la **Figura 15**. Por lo tanto, para un β -aminoácido monosustituído existen dos posibles estereoquímicas, *R* o *S*, tanto para el carbono α (C-2) como para el carbono β (C-3), resultando un total de cuatro posibles isómeros.

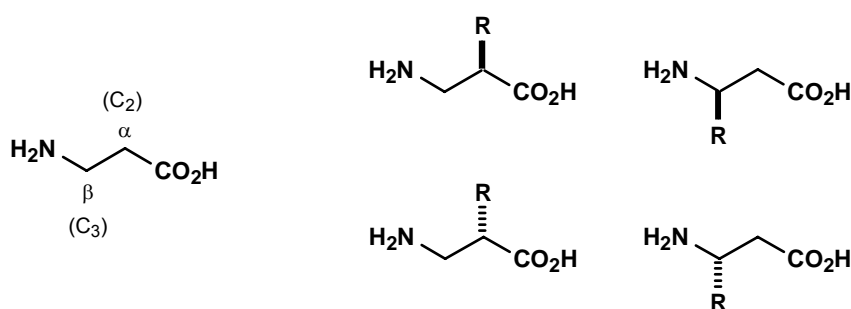


Figura 15: Estructura de los β -aminoácidos y cuatro posibles isómeros de un β -aminoácido monosustituído.

³³ Juaristi, E. "Enantioselective Synthesis of β -amino acids" Ed.; Wiley-VCH: New York, 1997.

La posibilidad de generación de estereo- y regioisómeros, junto con la posibilidad de disustitución y polisustitución, aumenta significativamente la diversidad estructural de los β-aminoácidos, incrementándose así el número de aminoácidos posibles en relación con los α-aminoácidos.

Los β-aminoácidos en forma libre presentan importantes propiedades farmacológicas. Por ejemplo, se han observado actividades hipoglucémicas y anticitogénicas en ratas a las que se les administró por vía oral emeriamina (**11**, **Figura 16**).³⁴ Los β-aminoácidos funcionalizados son compuestos clave en la síntesis de una gran variedad de moléculas bioactivas, tales como el taxol (**12**), uno de los agentes antitumorales de mayor actividad, que presenta una fenilisoserina en su cadena lateral.³³ El β-aminoácido insaturado ADDA (**13**) está presente en los antibióticos cianovinfina RR, nodularina y microcistina LR.³⁵

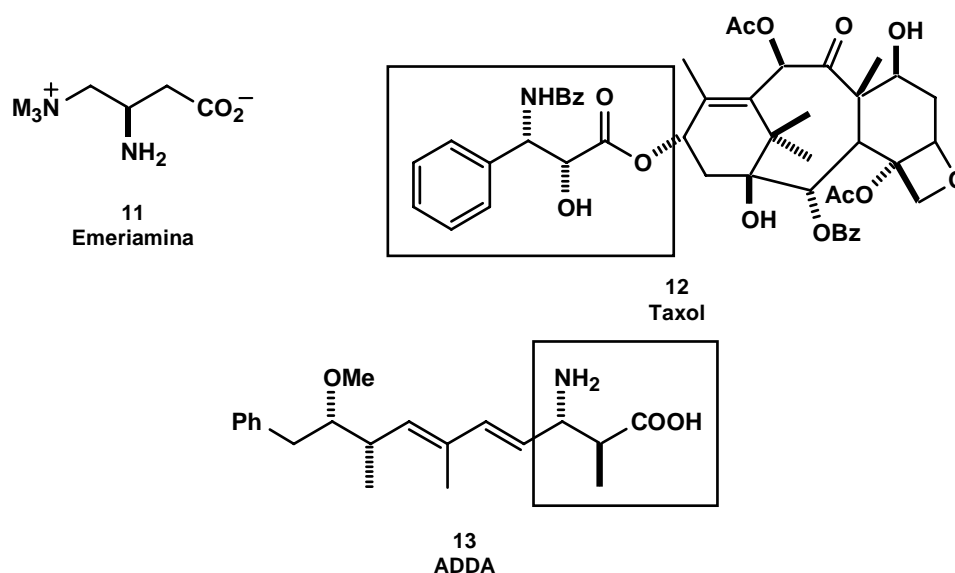


Figura 16

Además, los β-aminoácidos, aunque no tan abundantes como sus α-análogos, forman parte de péptidos naturales con diversas actividades biológicas. Steglich y col. han demostrado que

³⁴ (a) Shinagawa, S.; Kanamaru, T.; Harada, S.; Asai, M.; Okazaki, H. "Chemistry and inhibitory activity of long chain fatty acid oxidation of emeriamine and its analogues" *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1458. (b) Kanamaru, T.; Shinagawa, S.; Asai, M.; Okazaki, H.; Sugiyama, Y.; Fujita, T.; Iwatsuka, H.; Yoneda, M. "Emeriamine, an antidiabetic β-aminobetaine derived from a novel fungal metabolite" *Life Sci.* **1985**, *37*, 217.

³⁵ Namikoshi, M.; Rinehart, K. L.; Dahlem, A. M.; Beasley, V. R.; Carmichael, W. W. "Total synthesis of Adda, the unique C₂₀ amino acid of cyanobacterial hepatotoxins" *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4349, and references cited therein.

el (*R*)- β -dopa (**14**, 3,4-dihidroxi- β -fenilalanina) forma parte de la seta *Cortinarius violaceus*, formando un complejo con Fe(III), el cual le confiere al hongo su color azul³⁶ (**Figura 17**).

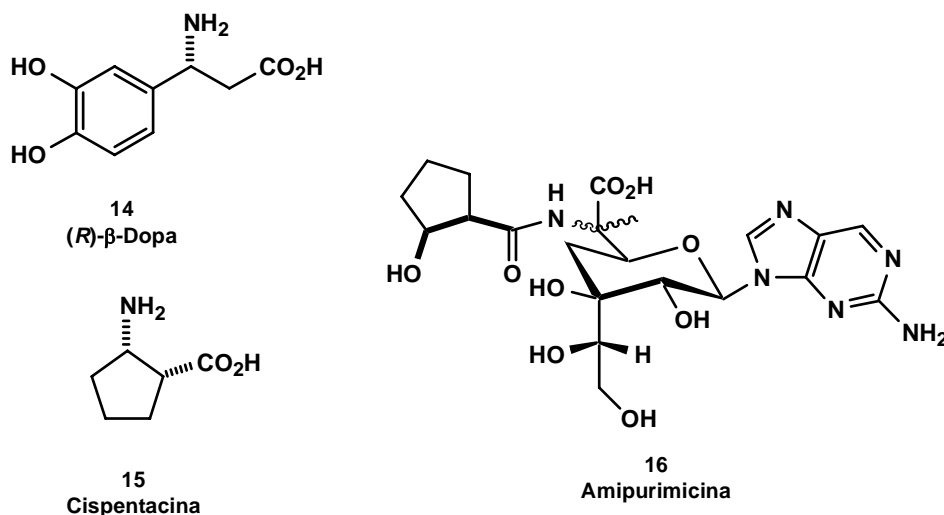


Figura 17

El prototipo de β -aminoácido alicíclico natural es la cispentacina (**15**, ácido (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanocarboxílico, **Figura 17**), un antibiótico antifúngico muy potente³⁷ que se aisló en 1989 de *Bacillus cereus* y de *Streptomyces setonii*³⁸ y que presenta una potente actividad antifúngica contra *Candida albicans*. En otro tipo de actividades se ha encontrado que este β -aminoácido es un potente inhibidor de GABA (ácido γ -aminobutírico) en las sinaptosomas (el derivado *trans* presenta la mitad de esa actividad).³⁹ Este β -aminoácido

³⁶ (a) Von Nussbaum, F.; Spiteller, P.; R  th, M.; Steglich, W.; Wanner, G. "An Iron(III) \pm Catechol Complex as a mushroom pigment" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3292. (b) Spiteller, P.; R  th, M.; von Nussbaum, F.; Steglich, W. "Detection of a 2,3-Aminomutase in the mushroom *Cortinarius violaceus*" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2754.

³⁷ Aggarwal, V. K.; Roseblade, S. J.; Barrel, J. K.; Alexander, R. "Highly diastereoselective nitronc cycloaddition onto a chiral ketene equivalent: Asymmetric synthesis of cispentacin" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1227.

³⁸ (a) Konishi, M.; Nishio, M.; Saitoh, K.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H. "Cispentacin, a new antifungal antibiotic" *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1749. (b) Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakana, K.; Iwamoto, T.; Hashimoto, S. "Synthesis and structure determination of RF109615, a new antifungal antibiotic" *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 513. (c) Iwamoto, T.; Tsujii, E.; Ezaki, M.; Fujie, A.; Hashimoto, S.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Imanaka, H.; Kawabata, K. "Isolation and characterization of new antibiotics resorcinomycins A and B" *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1. (d) Oki, T.; Hirano, M.; Tomatsu, K.; Numata, K.; Kamei, H. "Cispentacin, a new antifungal antibiotic" *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1756.

³⁹ Early, S. L.; Michaelis, E. K.; Mertes, M. P. "Pharmacological specificity of synaptosomal and synaptic membrane γ -aminobutyric acid (GABA) transport processes" *Biochem. Pharm.* **1981**, *30*, 1105.

también forma parte del antibiótico denominado amipurimicina (**16**),⁴⁰ muy activo tanto *in vivo* como *in vitro* contra la pilicularia del arroz (**Figura 17**, pág. 23).

Entre los derivados sintéticos de β-aminoácidos, la tilidina (**17**)⁴¹ es un analgésico opiáceo utilizado terapéuticamente para controlar el dolor severo. Es absorbida en el tracto intestinal y se metaboliza principalmente a nortilidina (**18**), que es la responsable de la actividad analgésica (**Figura 18**).

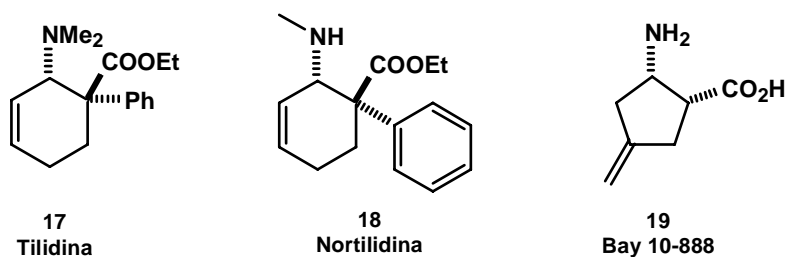


Figura 18

Una sustancia de naturaleza sintética con importantes propiedades antifúngicas es el compuesto denominado Bay 10-8888 (**19**), que bloquea la biosíntesis de proteínas, siendo además un candidato prometedor como cabeza de serie para el desarrollo de derivados para ensayos clínicos (**Figura 18**).⁴²

Los productos de ciclación de los β-aminoácidos, las β-lactamas, constituyen la familia más numerosa de compuestos que incluyen en su estructura una unidad de β-aminoácido y los ejemplos más representativos han sido durante mucho tiempo la penicilina (**20**)⁴³ y la cefalosporina (**21**)⁴⁴ mostradas en la **Figura 19** (pág. 25).

⁴⁰ Knapp, S. "Synthesis of complex nucleoside antibiotics" *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1859.

⁴¹ Holzmann, G.; Kreutzer, P. H.; Roth, K. "Isolierung und struktur-konformationsaufklärung des hauptmetaboliten von trans-Tilidin (ValoronR)" *Arch. Pharm.* **1975**, 308, 169.

⁴² Ziegelbauer, K.; Babczinski, P.; Schönfeld, W. "Molecular mode of action of the antifungal β-amino acid BAY 10-8888" *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 2197.

⁴³ (a) Seehan, J. C.; Henery Logan, K. R. "The total synthesis of penicillin V" *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1262. (b) Woodward, R. B. "Recent advances in the chemistry of natural products" *Science* **1966**, 153, 487.

⁴⁴ Woodward, R. B.; Heusler, K. "The total synthesis of cephalosporin C" *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 852.

Más recientemente se han descubierto nuevas clases de antibióticos β -lactámicos, como las monobactamas (**22**),⁴⁵ los carbapenémicos (**23**)⁴⁶ y las tribactamas (**24**),⁴⁷ que combinan su rango de actividad con una elevada resistencia a las β -lactamasas, así como una elevada estabilidad frente a las deshidropeptidasas (**Figura 19**).

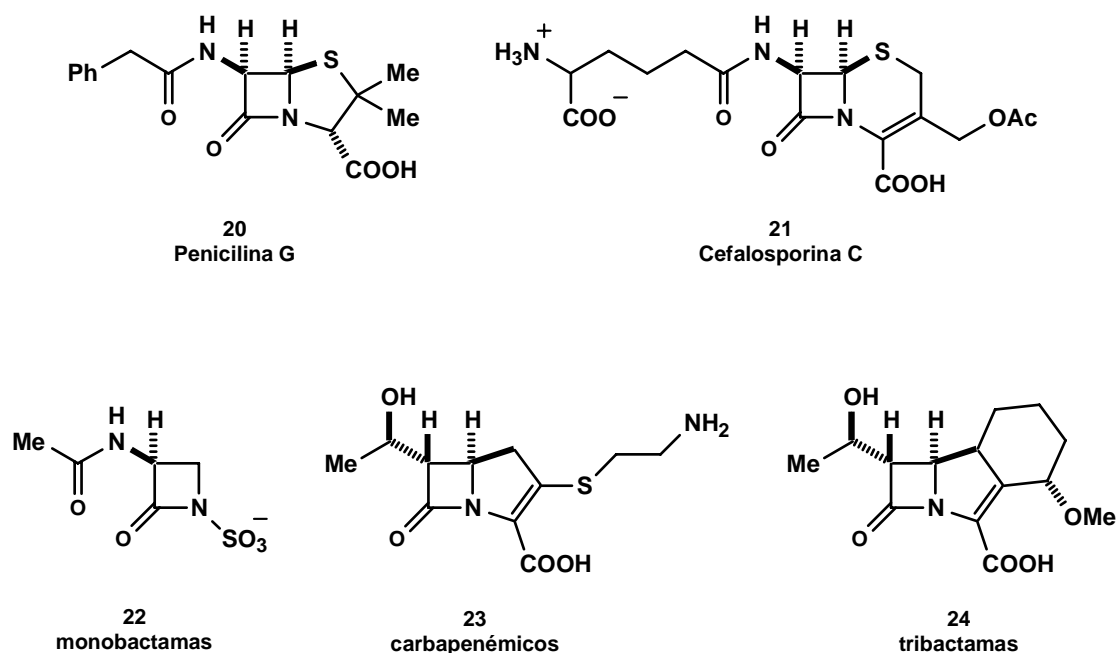


Figura 19

Además, existe una cierta diversidad de péptidos naturales biológicamente activos que incorporan β -aminoácidos. Así, la β -tirosina es un β -aril- β -aminoácido que está presente en la jaspilactolida (**25**, **Figura 20**, pág. 26), un metabolito con una potente actividad antifúngica, insecticida y antihelmíntica.⁴⁸

⁴⁵ Shibuya, M.; Jinbo, Y.; Kubota, S. "Synthesis of 3-acylamino-4-hydroxymethyl-2-oxo-1-sulfoazetidines and related compounds" *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1330.

⁴⁶ Anaya, J.; Barton, D. H. R.; Caballero, M. C.; Gero, S. D.; Grande, M.; Laso, N. M.; Hernando, J. I. M. "The use of radical decarboxylation in the preparation of 1-methylcarbapenem antibiotic precursors from D-glucosamine" *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 5, 2137.

⁴⁷ Padova, A.; Roberts, S. M.; Donati, D.; Perboti, A.; Rossi, T. "Carbon-carbon bond formation at the C-4 position of an azetidin-2-one ring by intermolecular radical coupling reactions: a route to tribactams" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 441.

⁴⁸ Crews, P.; Manes, L. V.; Boehler, M. "Jaspilactolide, a cyclodepsipeptide from the marine sponge, *Jaspis-SP*" *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2797, and references cited therein.

Otros ejemplos representativos incluyen la criptoficina (**26**, **Figura 20**), un potente depsipéptido con actividad antitumoral,⁴⁹ y los inhibidores de aminopetididas denominados bestatina (**9**) y amastatina (**27**) (**Figura 20**).⁵⁰ Ejemplos adicionales son los mencionados previamente en el apartado 1.2 (pág. 10), relativo a peptidomiméticos.

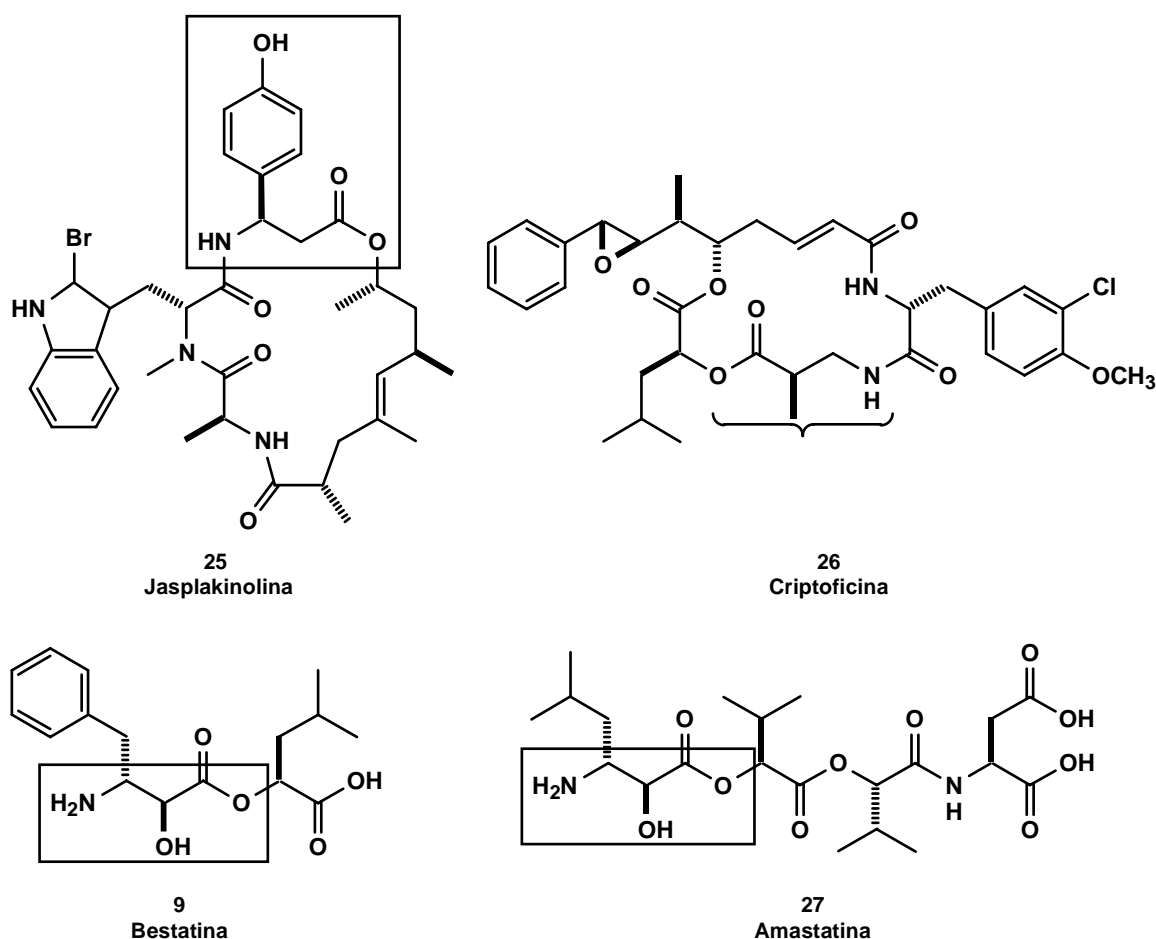


Figura 20

⁴⁹ Shih, C.; Gossett, L. S.; Gruber, J. M.; Grossman, C. S.; Andis, S. L.; Schultz, R. M.; Worzalla, J. F.; Corbett, T. H.; Metz, J. T. "Synthesis and biological evaluation of novel cryptophycin analogs with modification in the β -alanine region" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 69.

⁵⁰ Roers, R.; Verdine, G. L. "Concise enantio- and diastereoselective synthesis of α -hydroxy- α -methyl- β -amino acids" *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3563, and references cited therein.

1.3.1.- Propiedades estructurales de los β -péptidos.

Al igual que los α -péptidos, los β -péptidos pertenecen a una clase de polímeros que tienden a formar plegamientos estables, dando lugar a conformaciones compactas y bien definidas.⁵¹ Los β -péptidos juegan por tanto un papel muy importante en el estudio de la estructura de las proteínas, así como en su estabilización dentro del campo de los polímeros plegados no biológicos, debido a que los β -aminoácidos son los aminoácidos no naturales estructuralmente más próximos a los α -aminoácidos.⁵²

Hace más de un siglo que Fischer⁵³ se dio cuenta de que la conformación de un péptido o de una proteína era muy importante para determinar su actividad biológica. En los últimos años el conocimiento de la estructura y función de las proteínas ha avanzado rápidamente, lo que nos ha permitido entender una gran variedad de procesos biológicos y diseñar polímeros miméticos que presenten conformaciones secundarias y terciarias análogas a la de las proteínas naturales.

El plegado de α -péptidos puede simbolizarse como un embudo de base ancha en el que se parte de conformaciones parcialmente desplegadas hasta obtener la estructura proteica final (Figura 21).

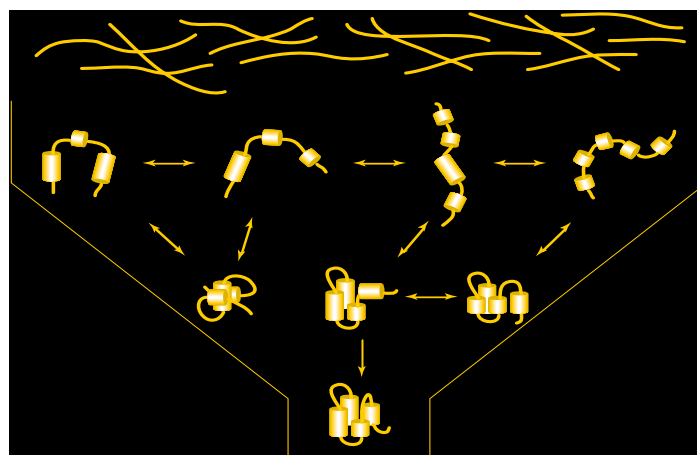


Figura 21: Embudo ancho que representa las fases de plegado de un α -péptido. Requiere al menos quince residuos de aminoácido para adoptar una estructura secundaria.

⁵¹ (a) DeGrado, W.F.; Scheider, J.P.; Hamuro, Y. "Chemical biology and drug design" *J. Pept. Res.* **1999**, *54*, 206. (b) Gademann, K.; Hintermann, T.; Schreiber, J.V. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 905.

⁵² Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. " β -Peptides: From structure to function" *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219.

⁵³ Fisher, E. "Einfluss der configuration auf die wirkung der enzyme" *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *27*, 2985.

Este tipo de plegamiento es lento y resulta difícil de predecir la estructura final de la proteína a partir de la secuencia de aminoácidos.

La mayor diferencia entre los α -péptidos y los β -péptidos reside en el hecho de que el esqueleto de estos últimos contiene un átomo de carbono adicional en cada β -residuo. El aumento en la longitud de la cadena debería dificultar teóricamente el plegamiento de la estructura, ya que es necesario superar una elevada entropía conformacional en los procesos de autoorganización. Sin embargo, el grupo de Seebach observó que los β -péptidos se pliegan de manera más predecible y rápida que los α -análogos.⁵⁴ De hecho, se pudo establecer que estos polímeros adoptan una gran variedad de estructuras secundarias, las cuales presentan los mismos tipos de plegados que los α -péptidos (hélices, láminas, bucles, etc.), todas ellas más estables conformacionalmente.⁵² Además, los β -péptidos presentan una mayor velocidad de plegamiento, lo que se simboliza mediante un embudo de base menor (**Figura 22**) y que se estrecha más rápidamente que el embudo de los α -péptidos, incluido en la **Figura 21** (pág. 27).

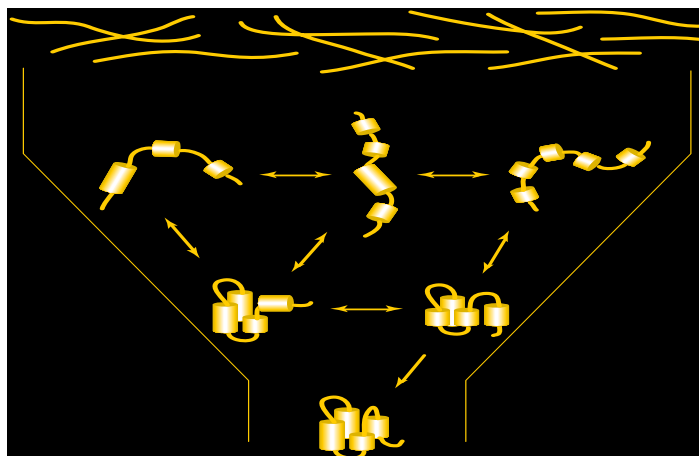


Figura 22: *Embudo estrecho que representa las fases de plegado de un β -péptido. Requiere muchos menos residuos de aminoácido para adoptar una estructura secundaria.*

⁵⁴ (a) Seebach, D. Matthews, A. Wessels, T.; Baerlocher, C.; McCusker, L. B. "Cyclo- β -peptides: Structure and tubular stacking of cyclic tetramers of 3-aminobutanoic acid as determined from powder diffraction data" *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 173. (b) Seebach, D.; Ciceri, P. E.; Overhand, M.; Jaun, B.; Rigo, D. "Probing the helical secondary structure of short-chain β -peptides" *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 2043. (c) Seebach, D.; Hook, D. F. "Helices and other secondary structures of β - and γ -peptides" *Peptide Science* **2006**, 84, 23. (d) Seebach, D.; Gardiner, J. " β -Peptidic peptidomimetics" *ASAP Acc. Chem. Res.*, **ASAP Article**, 10.1021/ar700263g.

Este comportamiento parece contradictorio, porque en principio la cadena peptídica de los β -péptidos presenta más grados de libertad que la de los α -péptidos. Ello llevó a pensar que esta gran tendencia de los β -péptidos a plegarse en estructuras secundarias muy estables es debida a las diferencias estructurales entre α y β -aminoácidos.

El primer paso para estudiar las distintas estructuras secundarias de los β -péptidos es analizar las propiedades conformacionales de los residuos de los β -aminoácidos. Estos *building blocks* poseen tres ángulos de torsión flexibles que se definen como CO-N-C₃-C₂ (Φ), C₃-C₂-CO-N (Ψ) y N-C₃-C₂-CO (θ) mostrados en la **Figura 23**. La variable diferencial con los α -péptidos es el ángulo diedro θ , que va a influir decisivamente en las propiedades de plegado de los β -péptidos.

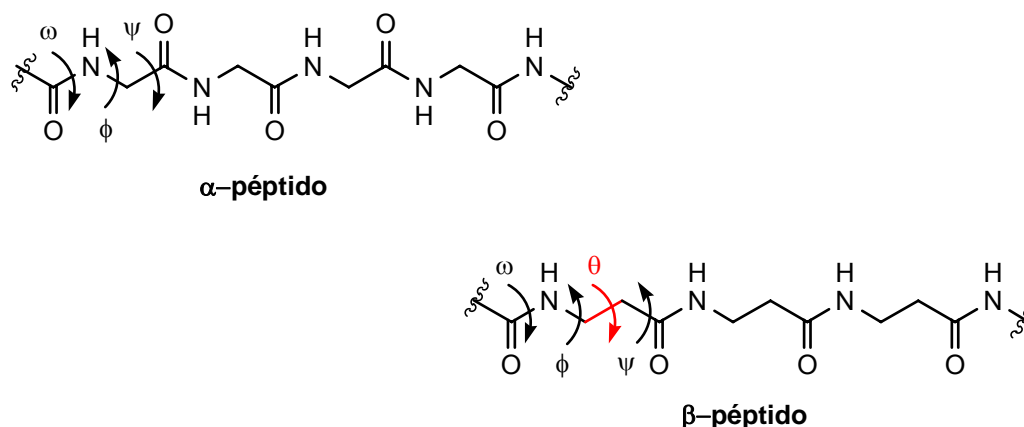


Figura 23: Ángulos de torsión de los α -péptidos y de los β -péptidos.

Cada residuo de β -aminoácido presenta un grado de libertad más que un α -aminoácido, por lo que debería haber mayor flexibilidad conformacional y por tanto, mayor dificultad de plegamiento del β -péptido correspondiente en relación con un α -péptido. Sin embargo, un estudio cuidadoso de los β -aminoácidos ha permitido poner de manifiesto que sus posibilidades conformacionales son básicamente la *anti* y las dos *gauche* representadas en la **Figura 24** (pág. 30), un número muy inferior al de posibles conformaciones de los α -aminoácidos en los péptidos.

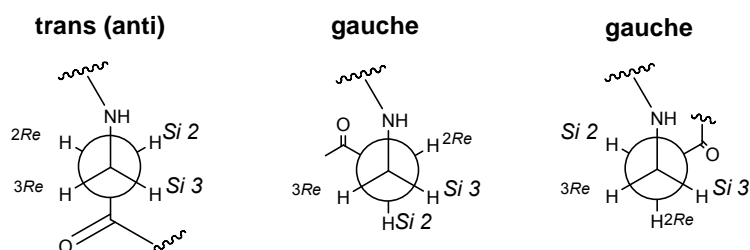


Figura 24: Rotámeros para la β -alanina a través del ángulo de torsión θ .

Las conformaciones plegadas en forma de hélice o de bucle de los β -péptidos, requieren una conformación *gauche* del ángulo θ definido por el enlace C_2-C_3 , que es el enlace diferenciador con los α -aminoácidos. Un rotámero *trans* lleva a una conformación totalmente extendida, lo que refuerza la formación de estructuras laminares.

Los efectos de los sustituyentes en la conformación local de un β -aminoácido se resumen en la **Figura 25**.

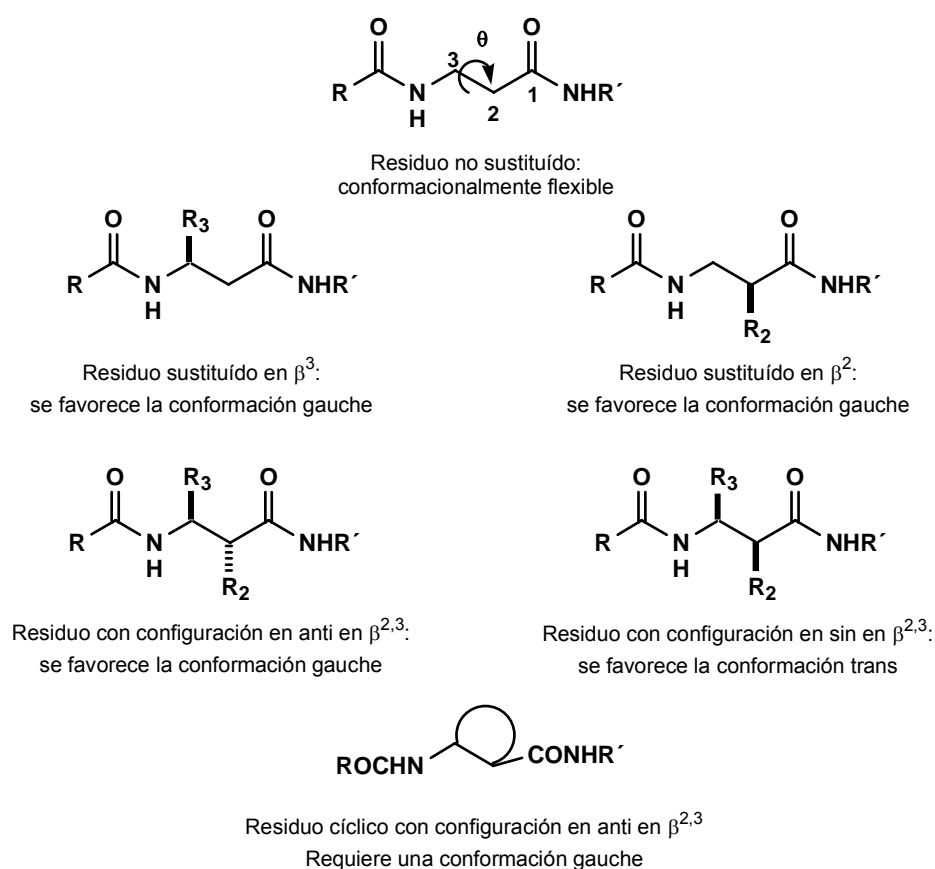


Figura 25: Efecto de los sustituyentes en el ángulo de torsión θ .

El β -aminoácido β -alanina, que no está sustituido, es altamente flexible, análogamente a la glicina en los α -aminoácidos. La presencia de sustituyentes alquílicos en las posiciones C_2 y C_3 favorece una conformación *gauche* alrededor del enlace C_2 - C_3 .⁵⁵

En los β -aminoácidos disustituídos en las posiciones C_2 y C_3 , más restringidos conformacionalmente, está favorecida la conformación *gauche* cuando los sustituyentes están en *anti*. Esta conformación *gauche* está más fuertemente favorecida cuando las posiciones C_2 y C_3 forman parte de un anillo de ciclohexano o de ciclopentano, como en el ácido *trans*-2-aminociclohexanocarboxílico (**28**, ACHC)⁵⁶ o en el ácido *trans*-2-aminociclopentanocarboxílico (**29**, ACPC)⁵⁷ mostrados en la **Figura 26**.

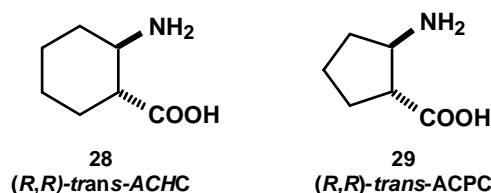


Figura 26

El tamaño del anillo carbocíclico determina concretamente la preferencia torsional del ángulo C_2 - C_3 , que ahora será quién determine el tipo de hélice formada por el β -péptido.

Cuando los sustituyentes de las posiciones C_2 y C_3 están en *syn* se favorece una conformación *trans* alrededor del enlace C_2 - C_3 (**Figura 25**, pág. 30), favoreciendo estructuras de tipo lámina.⁵⁸

⁵⁵ Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. “ β^2 - and β^3 -Peptides with proteinaceous side chains: Synthesis and solution structures of constitutional isomers, a novel helical secondary structure and the influence of solvation and hydrophobic interactions on folding” *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932.

⁵⁶ (a) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. “ β -Peptide Foldamers: Robust helix formation in a new family of β -Amino acid oligomers” *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071. (b) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. “Synthesis and characterization of *trans*-2-aminocyclohexanecarboxylic acid oligomers: An unnatural helical secondary structure and implications for β -peptide tertiary structure” *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6206.

⁵⁷ (a) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; Barchi, J. J.; Gellman, S. H. “Residue-based control of helix shape in β -peptide oligomers” *Nature* **1997**, *387*, 381. (b) Applequist, J.; Bode, K. A.; Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Gellman, S. H. “Theoretical and experimental circular dichroic spectra of the novel helical foldamer poly[(1*R*,2*R*)-*trans*-2-aminocyclopentanecarboxylic acid]” *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4891.

1.3.1.1.- Conformaciones helicoidales.

Los péptidos formados por residuos con sustituyentes en las posiciones C₂ y/o C₃ adoptan conformaciones helicoidales, cuya nomenclatura puede variar según el autor.

Seebach, por ejemplo, utiliza una nomenclatura basada en la descripción de la simetría de la hélice, indicando con la letra P ó M la orientación topológica hacia la derecha o la izquierda.⁵⁹

Se ha adoptado la convención establecida por Gellman, que depende del número de átomos que forman el anillo descrito por el enlace de hidrógeno. De esta manera, habitualmente se encuentran β-péptidos que adoptan conformaciones del tipo de hélice-8, hélice-10, hélice-12, hélice-10/12 y hélice-14 tal como se muestra en la **Figura 27**.⁶⁰

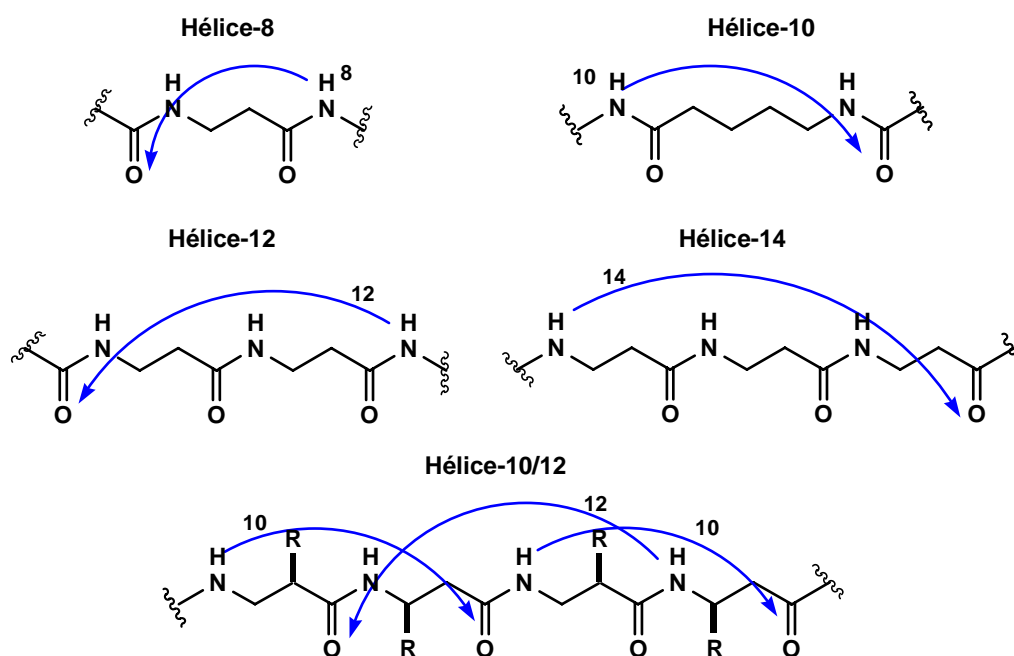


Figura 27: Nomenclatura de las helices de los β-péptidos basadas en el patrón de enlaces de hidrógeno.

⁵⁸ (a) Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. "β²- and β³-Peptides with proteinaceous side chains: synthesis and solution structures of constitutional isomers, a novel helical secondary structure and the influence of solvation and hydrophobic interactions on folding" *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 932. (b) Krauthauser, S.; Christianson, L. A.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. "Antiparallel sheet formation in β-peptide foldamers: Effects of β-amino acid substitution on conformational preference" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11719.

⁵⁹ Seebach, D.; Ciceri, P. E.; Overhand, M.; Jaun, B.; Rigo, D. "Probing the helical secondary structure of short-chain β-peptides" *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 2043.

⁶⁰ Cheng, R. P.; Gellman, S.H.; De Grado, W. F. "β-Peptides: From structure to function" *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3219.

➤ Conformación del tipo hélice-14.

La síntesis de β -péptidos con estructuras secundarias bien definidas ha permitido en los últimos años llevar a cabo estudios estructurales de alta resolución de este tipo de compuestos. Así, el profesor Gellman utilizó las técnicas de RMN, DC y cristalografía de rayos X para confirmar que los oligómeros compuestos de seis unidades de ácido (1*S*,2*S*)-*trans*-2-aminociclohexanocarboxílico forman hélices-14 bien definidas en disolución de metanol y en estado sólido (**Figura 28**).^{56,61}

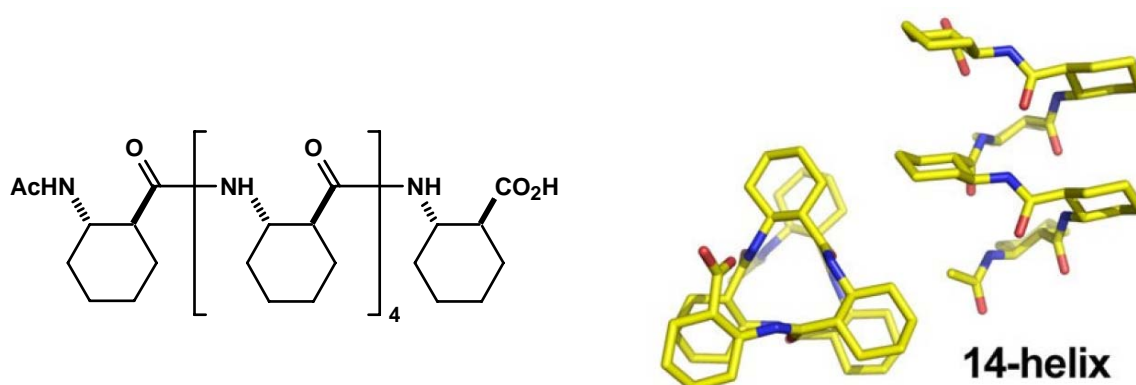


Figura 28: Plegamiento de tipo hélice-14 adoptado por el β -hexapéptido de ACHC descrito por Gellman.

El grupo de Seebach determinó que una serie de β -péptidos de residuos alicíclicos y con una gran variedad de cadenas laterales también adoptaban la conformación de hélice-14 en disolventes orgánicos.^{58,59,62}

La conformación de la hélice-14 está estabilizada por la presencia de un enlace de hidrógeno entre el protón de la amida en el residuo *i* y el carbonilo de la cadena principal en el residuo *i*+2, formando una serie de anillos interconectados de 14 miembros (**Figura 29**, pág. 34).

⁶¹ Applequist, J.; Bode, K. A.; Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Gellman, S. H. "Theoretical and experimental circular dichroic spectra of the novel helical foldamer poly[(1*R*,2*R*)-*trans*-2-aminocyclopentanecarboxylic acid]" *J. Am. Soc. Soc.* **1998**, *120*, 4891.

⁶² Seebach, D.; Schreiber, J. V.; Abele, S.; Daura, X.; van Gunsteren, W. F. "Structure and conformation of β -oligopeptide derivatives with simple proteinogenic side chains: Circular dichroism and molecular dynamics investigations" *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 34.

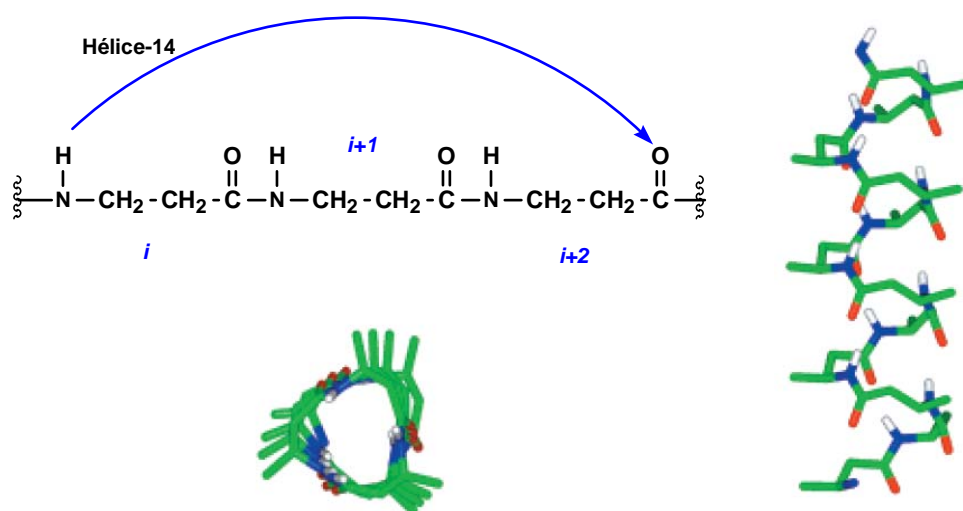


Figura 29

El conjunto de la estructura de la hélice-14 difiere de la hélice- α en muchos aspectos. La hélice-14 tiene un radio ligeramente más amplio y más tendencia a formarse para una longitud de cadena dada. Así, en la hélice- α se necesitan más residuos para generar una vuelta de hélice que en la hélice-14.

Tal y como había predicho la simulación computacional,⁶³ se observa que esta hélice-14 se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno entre cada tres residuos y que, por lo tanto, cada 14 átomos están unidos por enlaces de hidrógeno. Esta hélice tiene una longitud de 5 Å por vuelta y consta de tres residuos de β -aminoácidos ciclohexanocarboxílicos, mientras que una hélice α estándar cuenta con 3,6 residuos y una longitud de 5.6 Å por vuelta.^{64,65}

La formación de la hélice-14 se ha corroborado mediante estudios basados en las técnicas de IR, DC y diferentes experimentos de RMN- ^1H .⁶⁶

⁶³ Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. "β-Peptides: Synthesis by Arndt-Eistert homologation with concomitant peptide coupling. Structure determination by NMR and CD spectroscopy and by X-ray crystallography. Helical secondary structure of a β-hexapeptide in solution and its stability towards pepsin" *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79,913.

⁶⁴ Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. "β²- and β³-Peptides with proteinaceous side chains: Synthesis and solution structures of constitutional isomers, a novel helical secondary structure and the influence of solvation and hydrophobic interactions on folding" *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81,932.

⁶⁵ Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. "β-Peptide Foldamers: Robust helix formation in a new family of β-amino acid oligomers" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13701.

⁶⁶ Bode, K. A.; Applequist, J. "Poly(β-amino acid) helices. Theoretical π - π^* absorption and circular dichroic spectra" *Macromolecules* **1997**, 30, 2144.

En estos estudios se utilizó el RMN para medir los tiempos de intercambio de los protones amídicos con el disolvente. Estos experimentos se basan en que los protones de amida se intercambian en minutos siempre y cuando no estén involucrados en la formación de un enlace de hidrógeno fuerte. Cuanto más intercambiables sean con el agua del disolvente, más accesibles serán al medio, deduciéndose que se encuentran más libres y que estarán menos involucrados en la formación de enlaces de hidrógeno.

Los protones amídicos (7.9 y 8.2 ppm) de la hélice-14 de Gellman intercambian en dos días, demostrando así la estabilidad de la estructura y la formación de enlaces de hidrógeno (Figura 30).

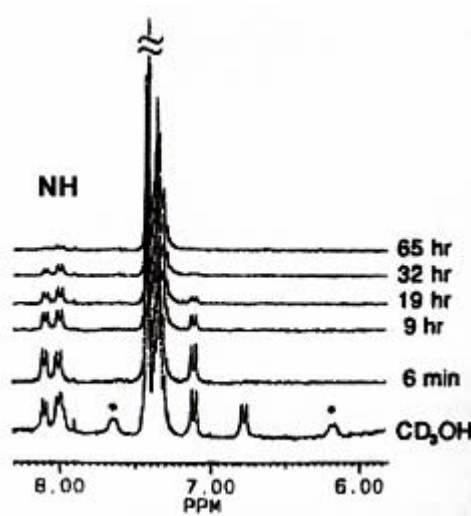


Figura 30: Ejemplo de un espectro de RMN- ^1H en $\text{MeOD-}d_4$ de un hexapéptido que muestra un plegamiento de tipo hélice-14.

Este hecho es especialmente destacable si se tiene en cuenta que los α -péptidos de este tamaño raramente presentan un plegamiento estable y mucho menos uno tan definido.^{67,68}

Los anillos de ciclohexano ayudan a estabilizar la estructura de la hélice-14, limitando la flexibilidad conformacional de las unidades individuales del β -aminoácido.

⁶⁷ (a) Barchi, J. J.; Huang, X. L.; Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Durrell, A. R.; Gellman, S. H. "Solution conformations of helix-forming β -amino acid homooligomers" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2711. (b) Wu, Y. - D.; Wang, D. -P. "Theoretical studies of β -peptide models" *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13485.

⁶⁸ (a) Seebach, D.; Ciceri, P. E.; Overhand, M.; Jaun, B.; Rigo, D. "Probing the helical secondary structure of short-chain β -peptides" *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2043. (b) Seebach, D.; Overhand, M.; Kuhnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. " β -Peptides: Synthesis by Arndt-Eistert homologation with concomitant peptide coupling. Structure determination by NMR and CD spectroscopy and by X-ray crystallography. Helical secondary structure of a β -hexapeptide in solution and its stability towards pepsin" *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913.

Los anillos favorecen la formación de tres apareamientos de la hélice-14 y adicionalmente, son emplazamientos ideales para incorporar grupos funcionales y conseguir derivados de la hélice-14.

Gellman también ha utilizado la técnica de dicroísmo circular (DC)⁶⁹ para analizar la estructura secundaria de este β-péptido (**Figura 31**).⁷⁰

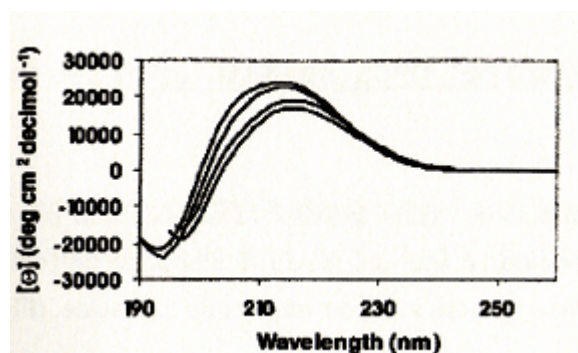


Figura 31: Espectro de DC en MeOH de oligómeros de β-péptidos basados en residuos de ACHC.

Si se observa este espectro de DC se detecta la presencia de un máximo a aproximadamente 215 nm y un mínimo a aproximadamente 195 nm, los cuales pueden invertirse en función de la estereoquímica de la hélice. Este máximo a 215 nm se ha apuntado que es característico del espectro de DC de los oligómeros que presentan un plegamiento del tipo de hélice-14.^{71,72}

Es importante destacar que, curiosamente, la presencia del metileno adicional característico de los β-aminoácidos respecto de los α, no aumenta la flexibilidad conformacional del péptido, como cabría esperar *a priori*, y que implicaría una entropía desfavorable asociada a la formación de la hélice. Contrariamente, la formación del enlace de hidrógeno en el sentido β requiere la restricción de los tres ángulos dihedros frente a los

⁶⁹ Woody, R. W. *Circular Dichroism: Principles and Applications*; VCH, N.Y., **1994**; pp-24-38, 476-496.

⁷⁰ Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman; S. H. "Synthesis and characterization of *trans*-2-aminocyclohexanecarboxylic acid oligomers: An unnatural helical secondary structure and implications for β-peptide tertiary structure" *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6206

⁷¹ Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman; S. H. "β-Peptide Foldamers: Robust helix formation in a new family of β-amino acid oligomers" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071.

⁷² Raguse, T. L.; Lai, J. R.; Gellman, S. H. "Evidence that the β-peptide 14-helix is stabilized by β³-residues with side-chain branching adjacent to the β-carbon atom" *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4154

dos de la α . Este hecho demuestra que los β -péptidos forman estructuras secundarias muy estables derivadas de la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares.

➤ Conformación del tipo hélice-12.

Estudios conformacionales y cálculos dinámicos permitieron establecer que el ácido (1*S*,2*S*)-*trans*-2-aminociclohexanocarboxílico (ACHC, **Figura 28**, pág. 33) y el ácido (1*S*,2*S*)-*trans*-2-aminociclopentanocarboxílico (ACPH, **Figura 32**)⁷³ tienen preferencia por diferentes conformaciones helicoidales.⁷⁴ El anillo de ciclohexilo del ACHC estabiliza valores del ángulo de torsión θ próximos a $\pm 60^\circ$, favoreciendo la hélice-14. Sin embargo, el menor tamaño del anillo del ACPC estabiliza valores de este ángulo de torsión más elevados, dando lugar a una nueva forma helicoidal, la hélice-12

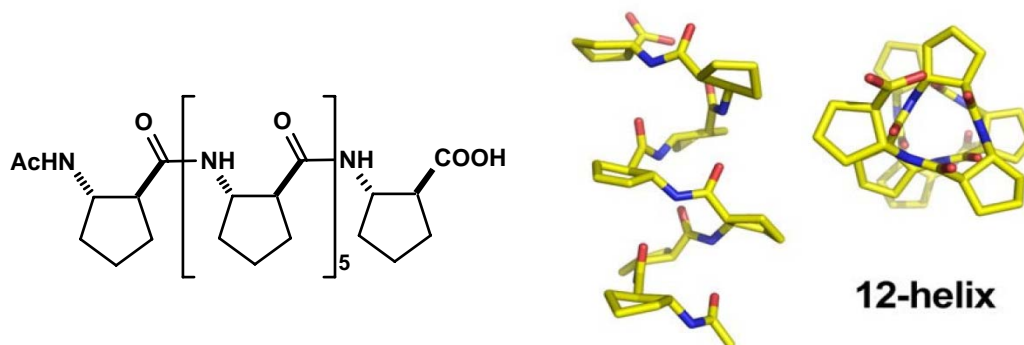


Figura 32: Plegamiento de tipo hélice-12 adoptado por oligómeros de ACPH.

La conformación del tipo hélice-12 está estabilizada por una serie de enlaces de hidrógeno entre el carbonilo de la amida del residuo *i* y el protón de la amida del residuo *i*+3, formando

⁷³ Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. "New helical foldamers: heterogeneous backbones with 1:2 and 2:1 α : β -amino acid residue patterns" *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4538. (b) Huck, B. R.; Gellman, S. H. "Synthesis of 2,2-disubstituted pyrrolidine-4-carboxylic acid derivatives and their incorporation into β -peptide oligomers" *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3353. (c) Murray, J. K.; Farooqi, B.; Sadowsky, J. D.; Scalf, M.; Freund, W. A.; Smith, L. M.; Chen, J.; Gellman, S. H. "Efficient synthesis of a β -peptide combinatorial library with microwave irradiation" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13271. (d) Peelen, T. J.; Chi, Y.; English, E. P.; Gellman, S. H. "Synthesis of 4,4-disubstituted 2-aminocyclopentanecarboxylic acid derivatives and their incorporation into 12-helical β -peptides" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4111. (e) Hayen, A.; Schmitt, M. A.; Ngassa, F. N. Thomasson, K. A.; Gellman, S. H. "Two helical conformations from a single foldamer backbone: "Split Personality" in short α , β -peptides" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 505.

⁷⁴ Christianson, L. A.; Lucero, M. J.; Appella, D. H.; Klein, D. A.; Gellman, S. H. "Improved treatment of Cyclic β -amino acids and successful prediction of β -peptide secondary structure using a modified force field: AMBER**C*" *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 763.

una serie de anillos interconcatenados de 12 eslabones. La hélice se repite aproximadamente cada 2.5 residuos y muestra la misma polaridad que la hélice α (**Figura 33**, pág. 38).

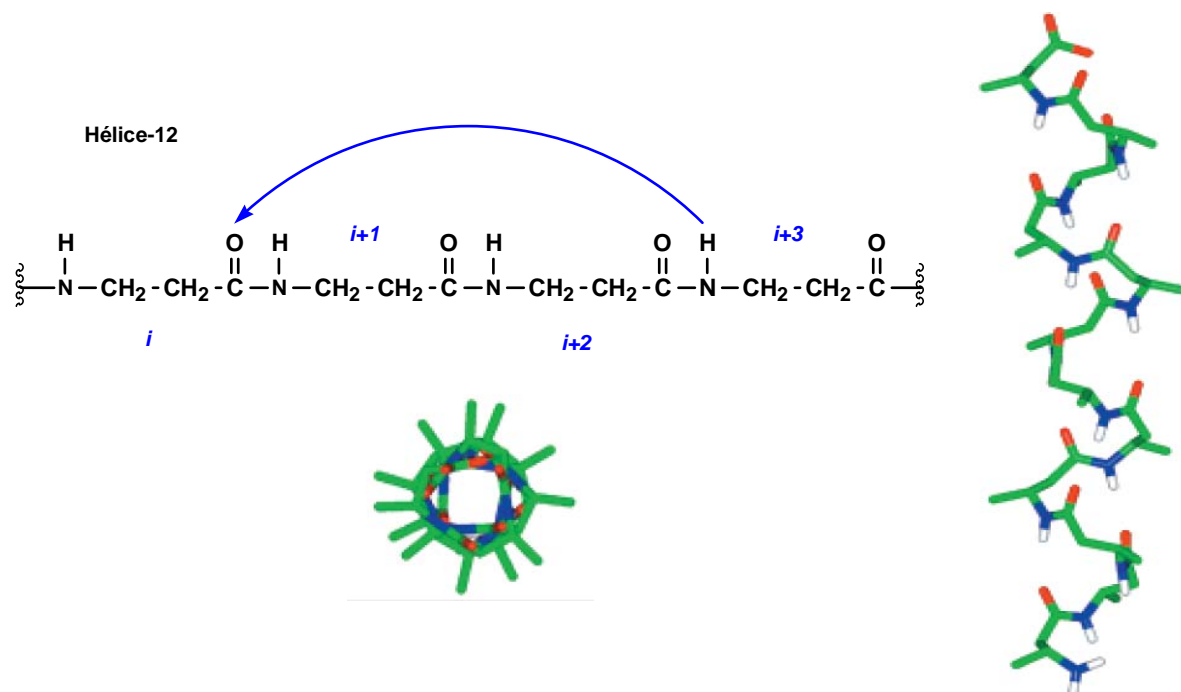


Figura 33

Esta habilidad para cambiar entre dos conformaciones totalmente diferentes que presentan los β -péptidos, mediante una pequeña alteración en la estructura de los residuos, es una gran diferencia entre α y los β -aminoácidos: químicamente se puede ejercer un control mucho mayor sobre la tendencia que tienen los β -aminoácidos a adoptar una estructura secundaria que con los α -aminoácidos.

Se han realizado cálculos teóricos que indican que la contribución de la transición π - π^* en el espectro de DC de una hélice-12 es similar al de la hélice-14, pero de signo inverso.⁷⁵

⁷⁵ Applequist, J.; Bode, K. A.; Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Gellman S. H. "Theoretical and experimental circular dichroic spectra of the novel helical foldamer poly[(1*R*,2*R*)-*trans*-2-aminocyclopentanecarboxylic acid]" *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4891.

➤ Conformación del tipo hélice-10/12.

Los β -péptidos que alternan residuos monosustituídos en las posiciones 2 y 3 pueden adoptar una conformación del tipo de hélice-10/12 (**Figura 34**).

La característica principal de esta hélice es una combinación de enlaces de hidrógeno que alternan la formación de anillos interconcatenados de 10 y 12 eslabones.

En este tipo de hélice las amidas rodeadas por grupos metileno se enlazan unas a otras (i , $i+2$) formando anillos de 10 miembros, mientras que los anillos de 12 átomos se forman entre las amidas rodeadas por las cadenas laterales ($i+1$, $i+3$) (**Figura 34**).

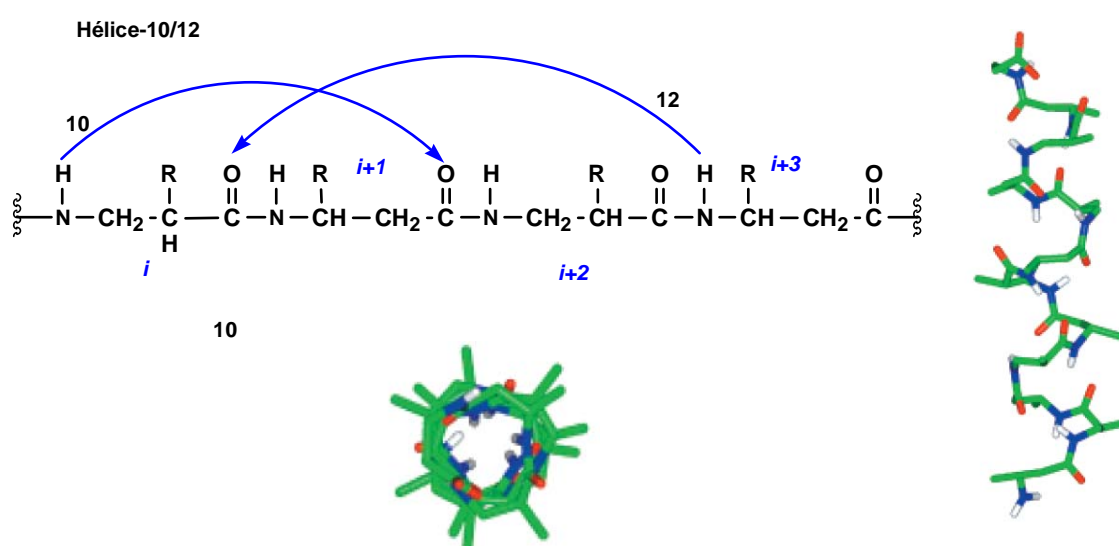


Figura 34: Representación esquemática de la hélice-10/12.

En contraste con la alineación uniforme de los enlaces de amida con el eje helicoidal para las hélices-12 y -14, existen dos tipos de orientaciones en la hélice-10/12. Las amidas de los anillos de 10 átomos están aproximadamente perpendiculares al eje helicoidal, mientras que las amidas de los anillos de 12 átomos están casi alineadas con el eje helicoidal (**Figura 35**, pág. 40).

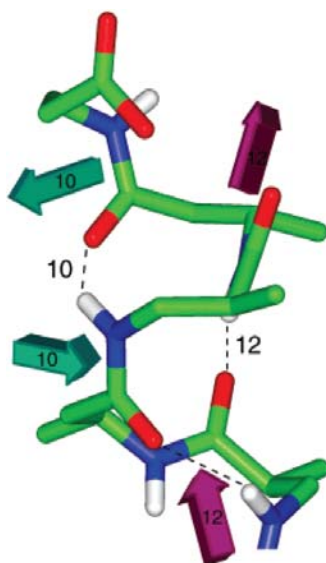


Figura 35

Al igual que con las anteriores conformaciones helicoidales, la conformación de hélice-10/12 se estudió en disolventes orgánicos mediante las técnicas de RMN y DC. El espectro de DC de esta hélice muestra un máximo a aproximadamente 205 nm, tal y como se puede observar en la **Figura 36**.

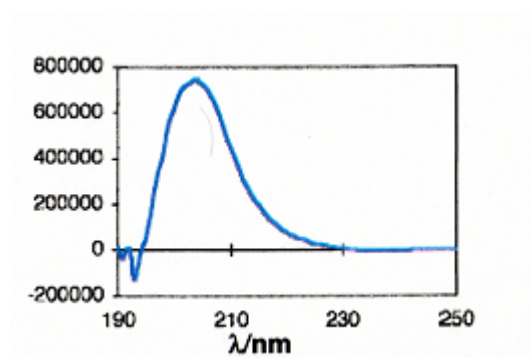


Figura 36: Ejemplo del espectro de DC de una hélice-10/12 en MeOH.

➤ **Conformación del tipo hélice-10.**

El Prof. Fleet preparó recientemente β -péptidos a partir de monómeros basados en anillos de cuatro miembros. Estos β -péptidos forman una estructura secundaria de hélice-10, que ha

sido corroborada por experimentos de RMN- ^1H y que representa el único ejemplo de este tipo de hélice conseguida hasta el momento (**Figura 37**).⁷⁶

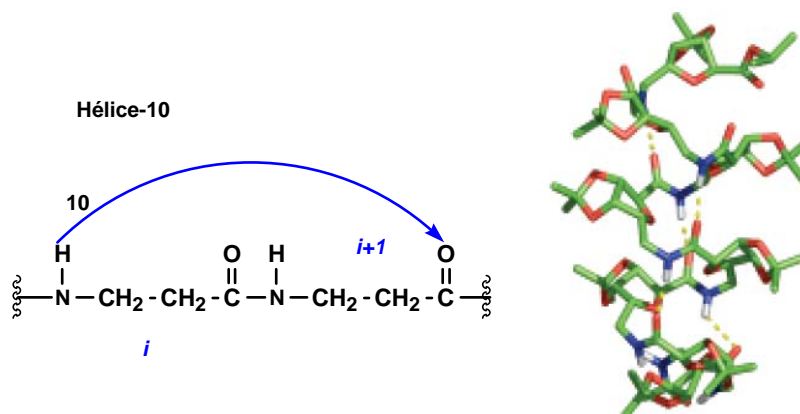


Figura 37: Representación del plegamiento de tipo hélice-10 de los heptapéptidos oxetánicos de Fleet.

Los β -aminoácidos constituyentes contienen un anillo de oxetano (anillo de éter de cuatro miembros) y son derivados sintéticos de los monosacáridos. El hecho de incluir anillos de cuatro eslabones aporta una gran rigidez a la estructura. Los sustituyentes amino y carbonilo están en *cis* en el anillo de cuatro eslabones, a diferencia de los anillos de ciclopentano y ciclohexano, en los que los sustituyentes siempre se encuentran en *trans* (**Figura 38**, pág. 42).^{77,78,79}

⁷⁶ Claridge, T. D. W.; Goodman, J. M.; Moreno, A.; Angus, D.; Barker, S. F.; Taillefumier, C.; Watterson, M. P.; Fleet, G. W. J. "10-Helical conformations in oxetane β -amino acid hexamers" *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4251.

⁷⁷ Johnson, S. W.; Jenkinson, S. F.; Angus, D.; Jones, J. H.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W. J. "Oxetane *cis*- and *trans*- β -amino-acid scaffolds from L-rhamnose by efficient $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions in oxetane rings; pseudoenantiomeric analogues of the antibiotic oxetin" *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2681.

⁷⁸ Johnson, S. W.; Jenkinson, S. F.; Angus, D.; Jones, J. H.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W. J. "Pseudoenantiomeric oxetane δ -amino acid scaffolds derived from L-rhamnose and D-xylose: D/L-alanine-D-serine and glycine-L-serine dipeptide isosteres" *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3263.

⁷⁹ Claridge, T. D. W.; Long, D.; Baker, C. M.; Odell, B.; Grant, G. H.; Edwards, A. A.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. J. "Helix-forming carbohydrate amino acids" *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2082.

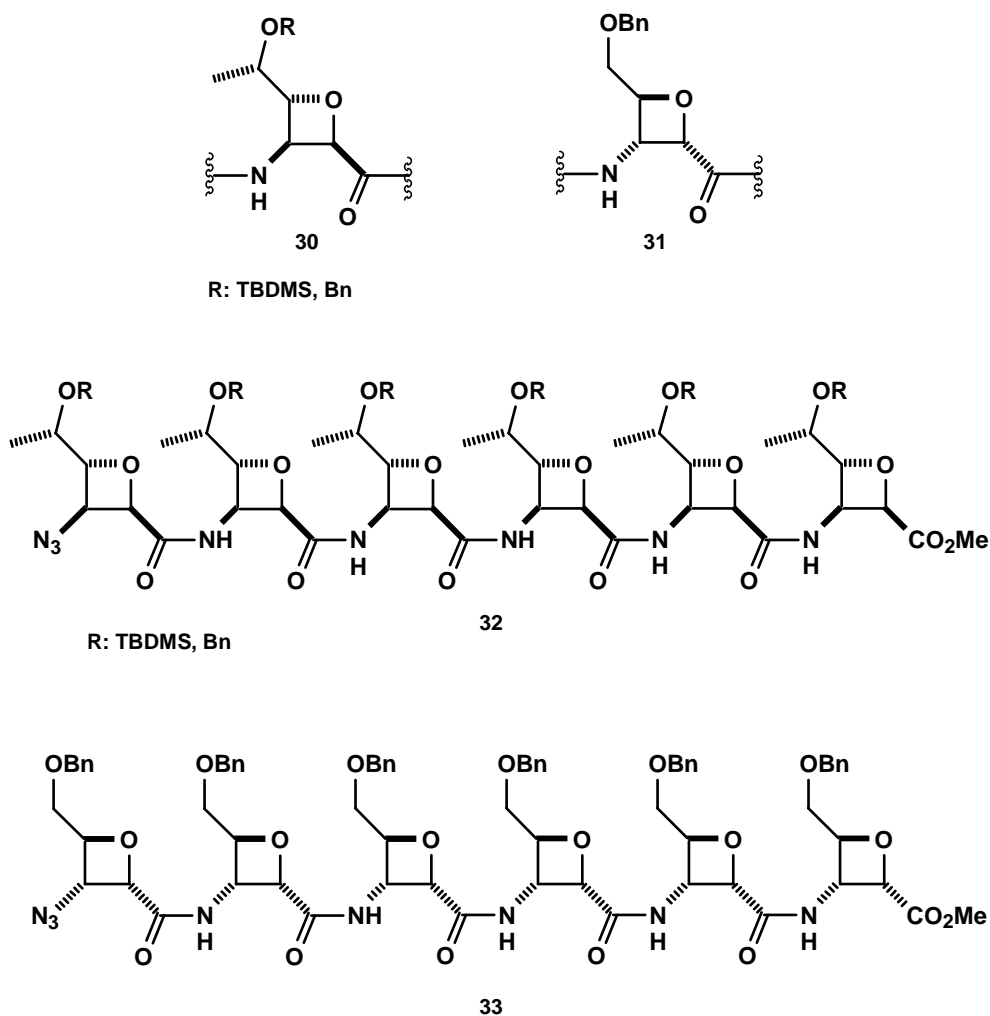


Figura 38: Monómeros oxetánicos utilizados por Fleet. Estos se condensan dando lugar a los dos tipos de β-péptidos **32** y **33**, que forman una estructura de tipo hélice-10.

Fleet incluyó también en sus trabajos experimentos de RMN-¹H, con la finalidad de correlacionar la presencia de los enlaces de hidrógeno intramoleculares responsables del plegamiento del tipo hélice-10 con la inducción de una determinada estructura secundaria. En este caso, se realizó un tipo de experimento que consiste en añadir pequeños porcentajes de DMSO-d₆ a una muestra de concentración definida del péptido en un disolvente apolar. Teniendo en cuenta el cambio hacia desplazamientos químicos (δ) superiores que acostumbra a causar el DMSO-d₆ en los desplazamientos químicos de los protones por efecto de la solvatación, el hecho de que los valores de estos protones amídicos no se vean afectados indica que están fijados fuertemente y por tanto están formando parte de enlaces de hidrógeno.

Estos resultados se suelen mostrar en forma de gráfica, representando el porcentaje de DMSO- d_6 añadido a la muestra en función del desplazamiento químico de los protones amídicos, tal como se muestra en la **Figura 39**.

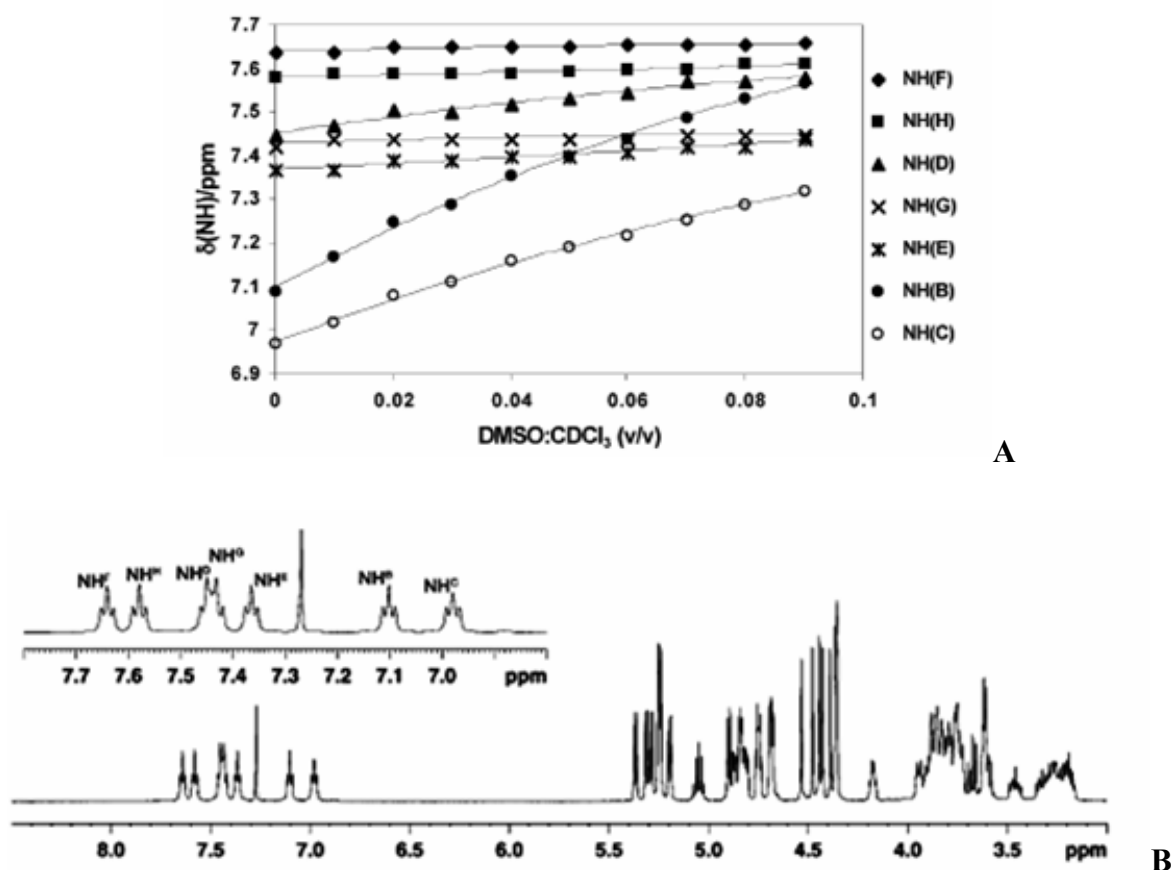
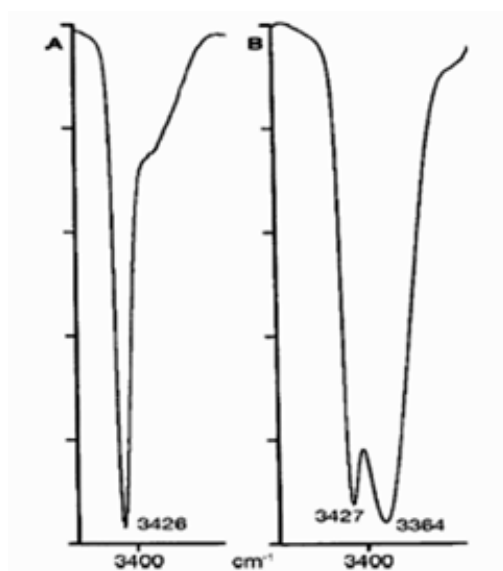


Figura 39: a) Ejemplo de las representaciones gráficas utilizadas en los experimentos de adición de DMSO- d_6 . b) Ejemplo de asignación de la región de los protones amídicos de estos heptapéptidos oxetánicos.

En la representación gráfica de la **Figura 39** se puede observar la presencia de dos comportamientos en los protones amídicos. De una parte, algunos no varían de $\delta\text{-NH}$ al añadir DMSO- d_6 , mientras que otros sí experimentan variación, siendo los responsables de la formación de la hélice-10 los que no experimentan variación.

De la misma manera, la revisión de la región de tensión N-H del espectro de IR también da mucha información sobre la formación de enlaces de hidrógeno en disolventes apolares (**Figura 40**, pág. 44). Las bandas de tensión N-H correspondientes a las amidas que no forman parte de un enlace de hidrógeno normalmente aparecen entre 3400 y 3500 cm^{-1} ,

mientras que cuando sí forman parte acostumbran a aparecer entre 3100 y 3500 cm^{-1} . Así mismo, se conoce que la forma de la banda de tensión N-H también es importante, dado que los protones amídicos involucrados en la formación de enlaces de hidrógeno dan bandas amplias mientras que los no involucrados acostumbran a presentar señales más estrechas.⁸⁰



(A) Banda a 3426 cm^{-1} , correspondiente a un enlace N-H de una amida que no forma parte de un enlace de hidrógeno.

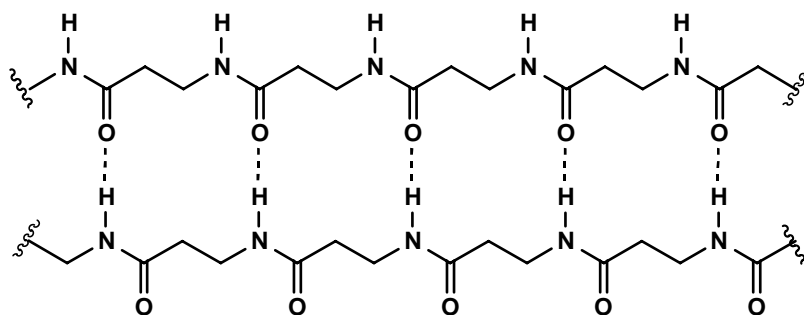
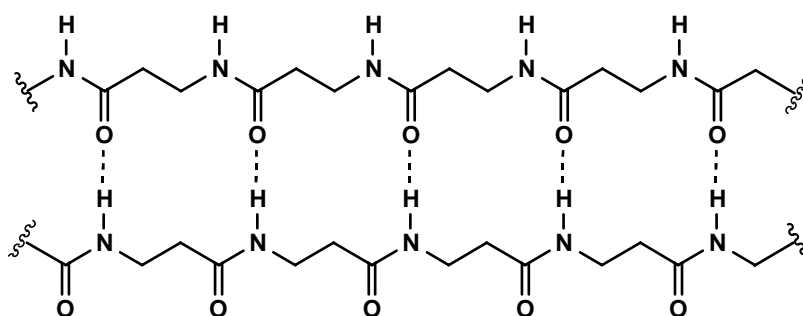
(B) Dos bandas de N-H a 3427 cm^{-1} y a 3364 cm^{-1} , correspondientes a un enlace no-hidrógeno y a un enlace de hidrógeno respectivamente.

Figura 40

1.3.1.2.- Conformaciones laminares: láminas β .

En principio, hay dos tipos de estructuras laminares posibles en los β -péptidos, una paralela y otra antiparalela. En la lámina β paralela, las dos cadenas están dispuestas en la misma dirección desde el extremo N- al C-terminal. Sin embargo, en la lámina β antiparalela, las dos cadenas están dispuestas en dirección opuesta una con respecto a la otra (**Figura 41**, pág. 45).

⁸⁰ (a) Blanck, J. T.; Guerin, D. J.; Miller, S. J. "A His-Pro-Aib Peptide That Exhibits an Asx-Pro-Turn-Like Structure" *Org. Lett.* **2000**, 2, 1247. (b) Haque, T. S.; Little, J. C.; Gellman, S. H. "Mirror image" reverse turns promote β -hairpin formation" *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4105.

Lámina β paralelaLámina β antiparalela**Figura 41**

Existen dos tipos de láminas β antiparalelas: una en que cada residuo tiene una disposición *anti* del ángulo de torsión C_2-C_3 y otra en que cada residuo tiene una disposición *gauche* del ángulo de torsión (**Figura 42**, pág. 46).⁸¹

El **tipo I** de lámina β se distingue porque los grupos carbonilo del esqueleto están orientados aproximadamente en la misma dirección, lo que proporciona una lámina con un dipolo neto; en cambio, el **tipo II** se caracteriza porque el esqueleto alterna los carbonilos en la dirección de cada cadena, hecho que impide la aparición de un dipolo neto. El **tipo I** de láminas es especialmente interesante, dada esta aparición de un dipolo en función de la conformación. Así, la introducción de grupos iónicos puede influenciar la estabilidad de la lámina.⁸²

⁸¹ Krauthauser, S.; Christianson, L. A.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. "Antiparallel sheet formation in β -peptide foldamers: Effects of β -amino acid substitution on conformational preference" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11719.

⁸² Gallo, E. A.; Gellman, S. H. "Effect of a C-terminal cationic group on the competition between α -Helical turn and β -turn in a model depsipeptide" *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11560.

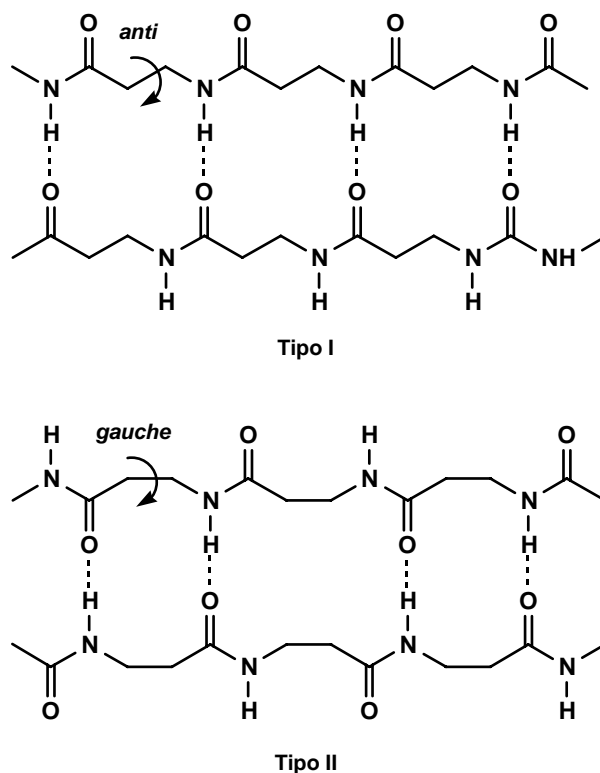


Figura 42: Esquema de las dos posibles láminas β-antiparalelas.

En la **Figura 43** se muestran dos ejemplos de láminas β antiparalelas, del **tipo I** y del **tipo II** descritas por Gellman.⁸¹

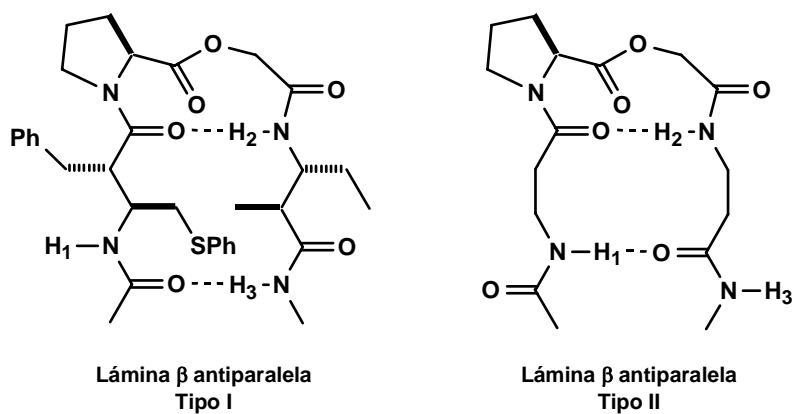


Figura 43: Ejemplos concretos de estructuras secundarias de láminas β antiparalelas del **Tipo I** y **II**.

Con las estructuras de la **Figura 43** (pág. 46) se han realizado estudios estructurales combinando las espectroscopías de RMN- ^1H y de IR. Estos estudios tienen la finalidad de correlacionar la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares con la inducción de una determinada estructura secundaria. Algunos ejemplos de estos experimentos se muestran en la **Figura 44** y en la **Figura 45** (pág. 48).

Los experimentos recogidos en la **Figura 44** se basan en que el desplazamiento químico de los protones amídicos en disolventes apolares como el CD_2Cl_2 es un claro indicador de la formación de enlaces de hidrógeno. De hecho, se ha establecido que los protones de amida involucrados en un enlace de hidrógeno aparecen desplazados aproximadamente en 2 ppm hacia campos más bajos, $\delta\text{-NH}$ más grandes, que aquellos que no lo forman. Así pues, si se realizan experimentos variando la concentración y se observa una pequeña variación en el $\delta\text{-NH}$, se puede afirmar que no está formando enlace de hidrógeno intermolecular. De la misma manera, si los experimentos tienen lugar a una dilución suficiente como para evitar estos posibles efectos intermoleculares, la información que se extraerá corresponderá exclusivamente a los enlaces de hidrógeno intramoleculares.⁸³

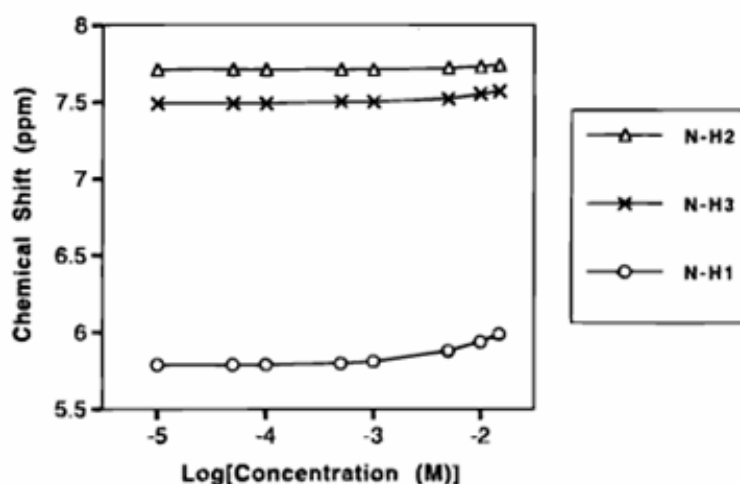


Figura 44: Representación gráfica del desplazamiento químico de los protones amídicos de la molécula, lámina β **Tipo I** de la **Figura 43**, en función del $\log[C]$.

⁸³ (a) Chung, Y. J.; Huck, B. R.; Christianson, L. A.; Stanger, H. E.; Krauthäuser, S.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. "Stereochemical control of hairpin formation in β -peptides containing dinipectic acid reverse turn segments" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3995. (b) Fisk, J. D.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. "Control of hairpin formation via proline configuration in parallel β -sheet model systems" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5443.

Así, en los experimentos recogidos en la **Figura 44** (pág. 47), la no dependencia de los desplazamientos químicos de los protones amídicos de la concentración indica claramente que los enlaces de hidrógeno formados son intramoleculares.

Estos experimentos de RMN- ^1H que determinan el efecto de la dilución se combinan con los experimentos de IR. Estos consisten en registrar el espectro de IR a una concentración suficientemente diluida como para que se puedan seguir solo las interacciones intramoleculares. En función de donde aparecen las bandas de tensión de las amidas, se deduce si están involucradas o no en la formación de un enlace de hidrógeno.

A título de ejemplo, la **Figura 45** muestra el espectro de IR del mismo tipo de molécula empleada en los experimentos de RMN- ^1H para determinar el efecto de la dilución. Si se observa detenidamente la región del espectro donde aparecen las tensiones N-H, se evidencia la formación de un enlace de hidrógeno en la estructura.

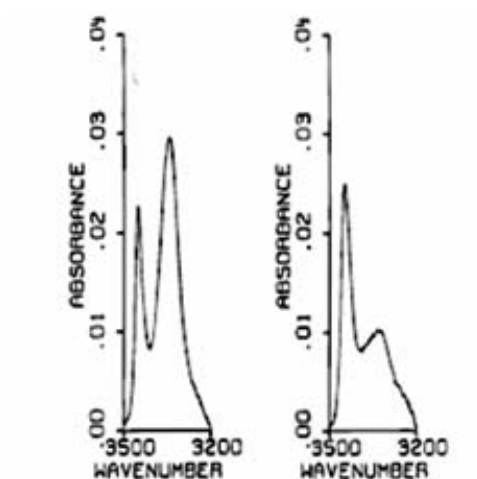


Figura 45: Espectros de IR en disolución 1 mM de diferentes β -péptidos en CH_2Cl_2 . Las bandas de tensión sobre 3300 cm^{-1} se atribuyen a las amidas que forman los enlaces de hidrógeno mientras que la banda a 3400 cm^{-1} se asocia a la no formación de enlaces de hidrógeno.

1.4.- El grupo nitro y su química.⁸⁴

Entre los diversos grupos funcionales en que está implicado el átomo de nitrógeno, el grupo nitro es el grupo funcional en el que el nitrógeno está en un mayor estado de oxidación (+IV), razón por la que provoca importantes cambios electroquímicos sobre los centros a los que está unido. Su estructura se representa por medio de los híbridos de resonancia en la **Figura 46**:

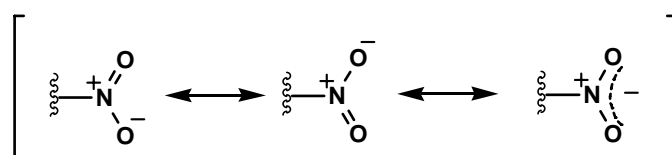


Figura 46: *Híbridos de resonancia del grupo nitro.*

Como vemos, se puede considerar al grupo nitro como un sistema zwitteriónico en el que la carga negativa está distribuida entre los dos oxígenos, portando el átomo de nitrógeno la carga positiva. Este hecho implica que el átomo de carbono unido al grupo nitro experimenta un gran efecto de retirada de carga electrónica (observable por RMN), lo que tiene importantes aplicaciones en Química Orgánica.

Efectivamente, la presencia del grupo nitro en síntesis orgánica empezó a adquirir un gran auge en los años 60, en que se empezaron a investigar las aplicaciones de nitroderivados orgánicos como explosivos o propelentes. Esta investigación dio paso al descubrimiento de su alta reactividad química y su versatilidad para transformarse en diferentes grupos funcionales (**Figura 47**, pág. 50).

Así, un nitroderivado orgánico puede experimentar fácilmente reacciones de cicloadición de Diles-Alder, 1,3-dipolares o tándem, reacciones de C- y O- alquilación, adición de Michael (cuando el grupo nitro está conjugado con un doble enlace), reacciones de Henry o nitro-aldólicas, eliminaciones radicalarias; formación de nitroalquenos por eliminación o sustituciones nucleófilas aromáticas. Además un grupo nitro puede transformarse en multitud de grupos funcionales como aminas, ácidos carboxílicos, isocianatos, aldehídos, etc.

⁸⁴ Ono, N. "The nitro group in organic synthesis" Ed. Wiley-VCH, EUA, 2001.

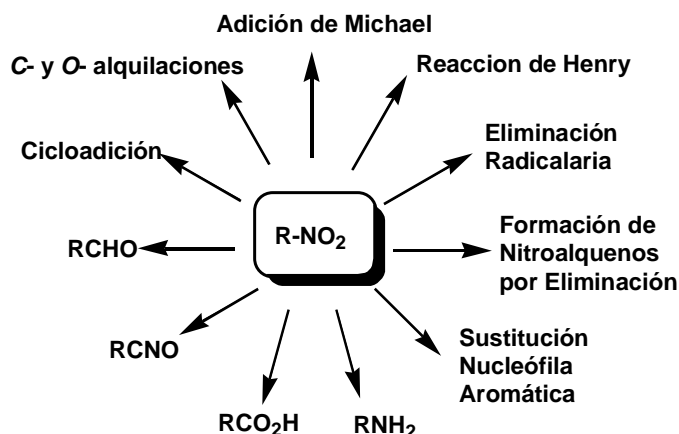


Figura 47: Reactividad de los nitroderivados.

En cuanto a la preparación de nitroderivados, se pueden distinguir dos importantes métodos:

a) Aquellos en los que el grupo nitro se obtiene por oxidación de grupos nitrogenados (aminas, oximas, azidas, etc. entradas 1,⁸⁵ 2⁸⁶ y 3⁸⁷ de la **Figura 48**).

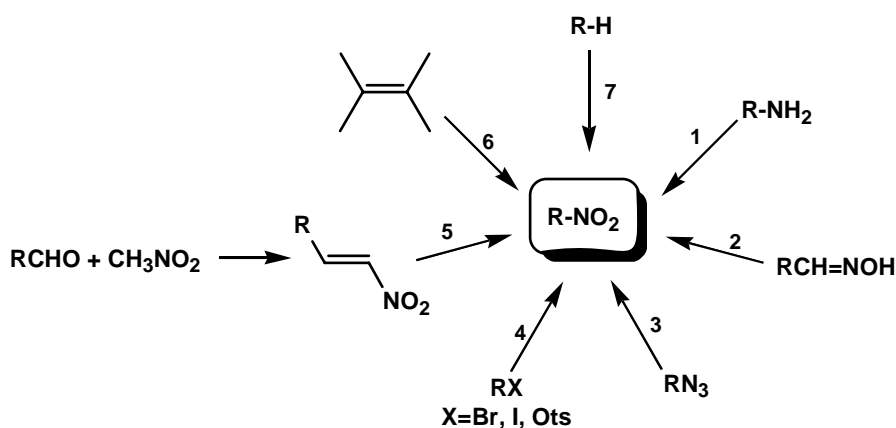


Figura 48: Formación de nitroderivados.

⁸⁵ (a) Gilbert, K. E.; Borden, W. T. "Peracid oxidation of aliphatic amines: general synthesis of nitroalkanes" *J. Org. Chem.* **1973**, 44, 659. (b) Bailey, P. S.; Keller, J. E. "Ozonation of amines. III. *t*-Butylamine" *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2680.

⁸⁶ (a) Emmons, W. D.; Pagano, A. S. "Peroxytrifluoroacetic acid. VI. The oxidation of oximes to nitroparaffins" *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4557. (b) Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. "Synthesis of functionalized nitroalkanes by oxidation of oximes with urea-hydrogen peroxide complex and trifluoroacetic anhydride" *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4835.

⁸⁷ Corey, E. J. Samuelsson, B.; Luzzio, F. A. "A new method for the synthesis of organic nitro compounds" *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3682.

b) Aquellos en los que el grupo nitro se obtiene por nitración de hidrocarburos (alcanos, alquenos, hidrocarburos aromáticos, halogenuros de alquilo, alcoholes activados, compuestos carbonílicos, etc. entradas 4,⁸⁸ 5,⁸⁹ 6⁹⁰ y 7⁹¹ de la **Figura 48**, pág. 50).

Las reacciones de C-alquilación de nitroderivados, la condensación nitroaldólica (o reacción de Henry) y la adición de Michael sobre nitoolefinas, son tres de los procesos más importantes en síntesis orgánica en los que tiene un papel fundamental la presencia de un grupo nitro (**Figura 49**).

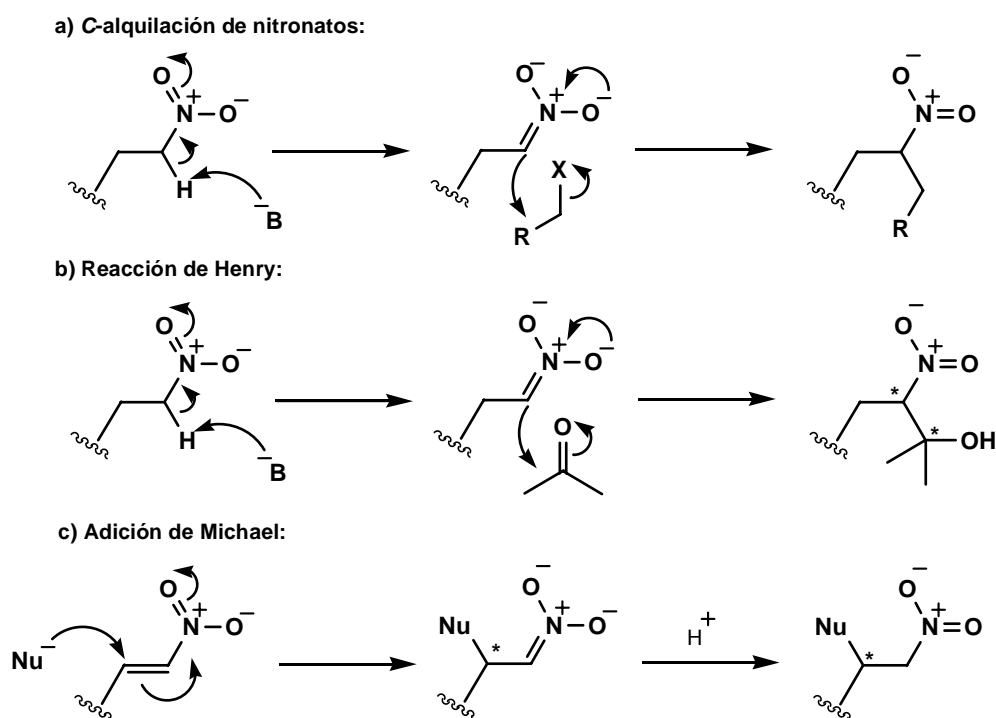


Figura 49: Mecanismos de la C-alquilación de nitronato, de la reacción de Henry y de la adición de Michael.

⁸⁸ Kornblum, N.; Powers, J. W. "Synthesis of aliphatic nitro compounds" *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 455.

⁸⁹ (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cossío, F. P.; García, J. M.; López, M. C.; Oiarbide, M. "Trybutyltin hydride addition to nitroalkenes: a convenient procedure for the conversion of nitroalkenes into nitroalkanes and carbonyl compound" *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2070. (b) Knochel, P.; Seebach, D. "Dehydration of nitroaldols with dicyclohexylcarbodiimide: preparation of nitroolefins under mild condition" *Synthesis*, **1982**, 1017.

⁹⁰ (a) Larkin, J. M.; Kreuz, K. L. "Conversion of vicinal nitro nitrates to nitroalkanes with sodium borohydride" *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2574. (b) Hwu, J. R.; Chen, K. L.; Ananthan, S. "A new method for nitration of alkenes to α,β -unsaturated nitroalkenes" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1425.

⁹¹ (a) Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C. "Nitration. Methods and Mechanisms" Ed. VCH, New York, **1989**. (b) Olah, G. A.; Rochin, C. "Desilylative nitration of alkyl- and allylsilanes with nitronium salt" *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 701.

La reacción de C-alquilación de nitronatos aprovecha la facilidad con la que los nitroderivados orgánicos generan, en presencia de bases débiles, aniones nitronato, que experimentan reacciones de C-alquilación con nucleófilos adecuados. La reacción de Henry o condensación nitroaldólica, se basa en el mismo principio, solo que la adición del anión nitronato se realiza sobre carbonilos de aldehídos o cetonas. Por ultimo, la adición de Michael aprovecha el efecto de retirada de carga que ejercen los grupos nitro unidos directamente a olefinas, haciéndolas más reactivas frente adiciones conjugadas de nucleófilos.

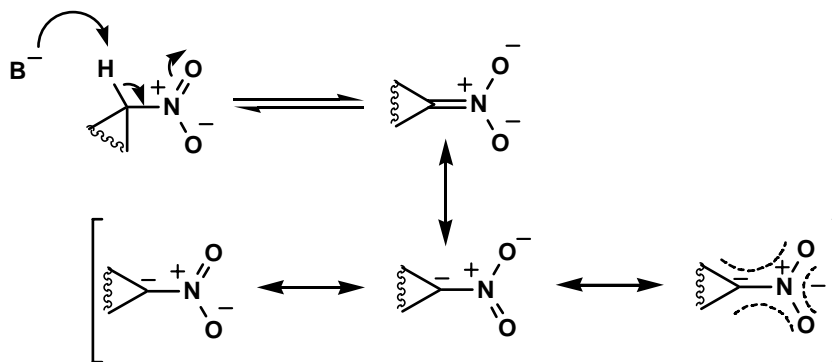
Estos tres tipos de reacciones permiten llevar a cabo la funcionalización de las posiciones 1 ó 2 de un nitroderivado (**Figura 49**, pág. 51), lo que unido a la versatilidad del grupo nitro para ser transformado en otros grupos funcionales, hace de este tipo de química una herramienta muy poderosa a la hora de afrontar multitud de síntesis orgánicas complejas.

A continuación se describen con más detalle estos tres importantes procesos de funcionalización de nitroderivados orgánicos.

1.4.1.- Alquilaciones de nitronatos: aplicaciones.⁹²

Los nitroalcanos son compuestos orgánicos relativamente ácidos ($pK_a \approx 9-10$), dado que estabilizan la carga negativa en el carbono adyacente al grupo nitro, por deslocalización entre dicho carbono y los oxígenos del grupo nitro, obteniéndose así nucleófilos bidentados (**Esquema 1**).

Aunque estos nitronatos suelen comportarse como nucleófilos débiles, un aspecto importante de su reactividad es la reacción de C-alquilación, de utilidad para formar enlaces carbono-carbono.



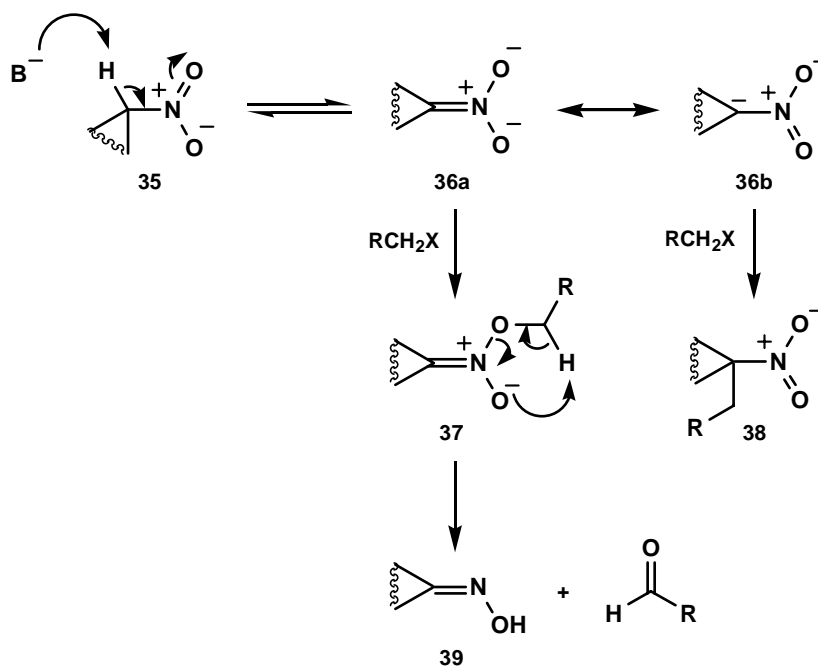
Esquema 1

Sin embargo, uno de los problemas de esta reacción es el carácter bidentado del anión nitronato. Al ser el oxígeno el extremo más electronegativo del sistema deslocalizado, estos aniones dan normalmente reacciones de O-alquilación con electrófilos, que compiten con los procesos de C-alquilación (**Esquema 2**, pág. 54), generando así ésteres nitrónicos inestables **37** que se descomponen a oximas **39**. En general, el proceso de O-alquilación está más favorecido que el de C-alquilación dado el mayor carácter nucleófilo del átomo de oxígeno,⁹³ excepto en el caso de los haluros de nitrobencilo, en los que se observan producto de C-alquilación a través de un mecanismo $S_{RN}1$.⁹⁴

⁹² Nielsen, A. T.; "The Chemistry of the nitro and nitroso group, Part 1" Ed. Wiley-Interscience, London, **1969**.

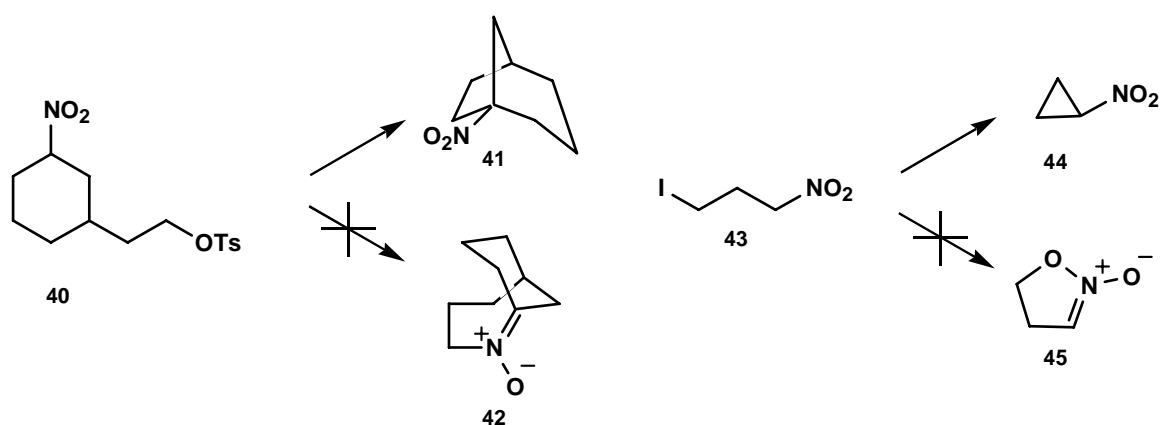
⁹³ Kang, F. A.; Yin, C. L. "Synthesis and characterization of chiral nitronic esters via O-alkylation of (4*S**,5*R*)-(+)-4-(1'-nitro-1'-carbethoxymethyl)-5-[(1*R*)-menthyloxy]-3,4-dihydro-2(5*H*)-furanone with alkyl halides" *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5523.

⁹⁴ Vanelle, P.; Rahelot, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. "Synthesis of various substituted nitroisquinolines by $S_{RN}1$ methodology" *Heterocycles* **1997**, *45*, 1519.



Esquema 2

Los primeros ejemplos conocidos de reacciones de *C*-alquilación de nitronatos fueron casos de formación de ciclos en los que la *O*-alquilación está desfavorecida, como ocurre en los procesos de ciclación intramolecular recogidos en el **Esquema 3**.⁹⁵



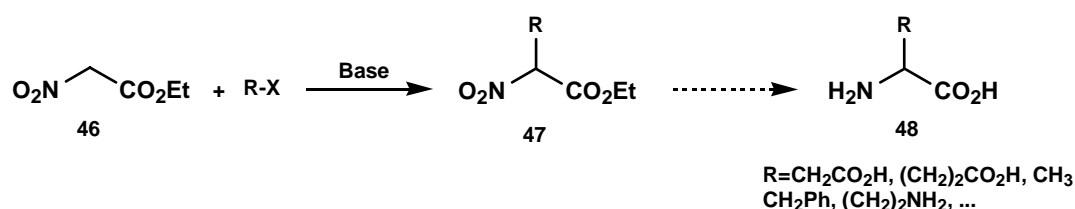
Esquema 3

⁹⁵ (a) Etheredge, S. J. "Intramolecular C-alkylation of a nitronate anion. Formation of a bridgehead nitro compound" *Tetrahedron Lett.* **1965**, 50, 4527. (b) Gabriel, S. "Nitromethan und phtalsäureanhydrid" *Chem. Ber.* **1903**, 36, 570.

En el primer caso, el tratamiento del nitrotosilato **40** con hidruro sódico dio lugar al producto de la C-alkilación **41** y no al biciclo **42**, producto de la O-alkilación, debido a que este derivado presenta un doble enlace en la cabeza de puente, lo que hace que el anillo esté muy tensionado. En el segundo caso, la formación del doble enlace endocíclico de **45** también está desfavorecida frente al proceso de ciclopropanación conducente a **44**.

Otro factor que influye en las alquilaciones de nitronatos es el disolvente empleado en la reacción, ya que en disolventes apolares la carga negativa del anión nitronato está más localizada sobre el átomo de carbono, favoreciendo por lo tanto el proceso de C-alkilación.⁹⁶

Una aplicación importante de la C-alkilación de nitronatos es la síntesis de aminoácidos a partir de ésteres de ácido 2-nitroacético **46** (Esquema 4).⁹⁷



Esquema 4

Sin embargo, esta síntesis presenta un inconveniente serio de falta de estereoselectividad, obteniéndose los aminoácidos como mezclas racémicas en la mayor parte de los casos.

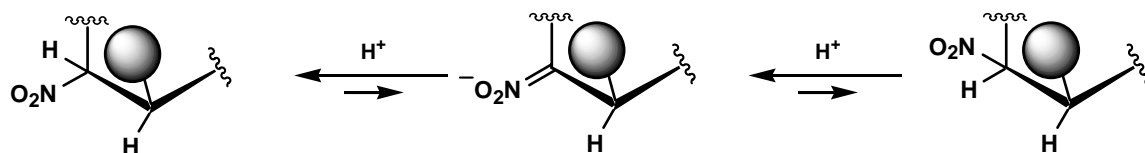
La alta acidez de los nitroalcanos implica que los compuestos con un grupo nitro en un carbono terciario quiral sean compuestos inestables, con tendencia a epimerizar, aunque estudios a cerca de la acidez de nitroalcanos han demostrado que la estereoquímica de protonación de un nitronato plano está controlada por factores estéricos.⁹⁸ Es decir, cuando un nitronato plano se protona, su tendencia es la de disponer el grupo nitro de modo que las interacciones con los grupos más voluminosos de la molécula se minimicen.

⁹⁶ Dauzonne, D.; Royer, R. "A convenient route to substituted phenylalanines" *Synthesis* **1987**, 4, 399.

⁹⁷ (a) Gogte, V.; Natu, A. A.; Pore, V. S. "Alkylation of alkyl nitroacetates under PTC conditions" *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1421. (b) Zen, S.; Kaji, E. "Synthetic reactions of aliphatic nitro compound. VIII. Formation of 4-substituted-3,5-bismethoxycarbonylisoxazoline N-oxides via O-alkylationsn of nitroacetate with n-alkylhalides" *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **1974**, 22, 477. (c) Zen, S.; Haruo, K.; Kaji, E. "The synthetic reactions of aliphatic nitro compounds. Part XII. A facile synthesis of anomeric methyl DL-tolypoaminides, methyl DL-forosaminides, and related substances" *Bull. Chem. Soc Jpn.* **1977**, 43, 928.

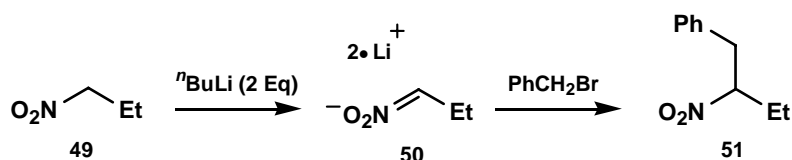
⁹⁸ Bordwell, F. G.; Yee, K. C. "The stereochemistry of protonation of nitrocycloalkane nitronate ions" *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5939.

Este hecho es de gran importancia en procesos de funcionalización de nitroderivados en los que se produce la protonación de un nitronato intermedio, ya que la configuración del carbono que porta el grupo nitro estará controlada fundamentalmente por razones de tipo estérico en función de los sustituyentes que lo rodeen (**Esquema 5**).



Esquema 5

Seebach y col. describieron procesos de *C*-alquilación de nitroderivados que no reaccionan fácilmente con hauros de alquilo, que consisten en generar los correspondientes nitroalcanos α,α doblemente desprotonados. Esta estrategia consigue aumentar la nucleofilia del carbono de los nitronatos y, excepto el nitrometano, un gran número de nitroalcanos son *C*-alquilados en buenos rendimientos por este procedimiento.⁹⁹ De este modo, se generó el correspondiente dianión nitronato **50** por reacción de nitroalcanos **49** con dos equivalentes de *n*-butillitio, obteniéndose así un nucleófilo reactivo que se alquila en buen rendimiento con halogenuros de alquilo (**Esquema 6**).¹⁰⁰



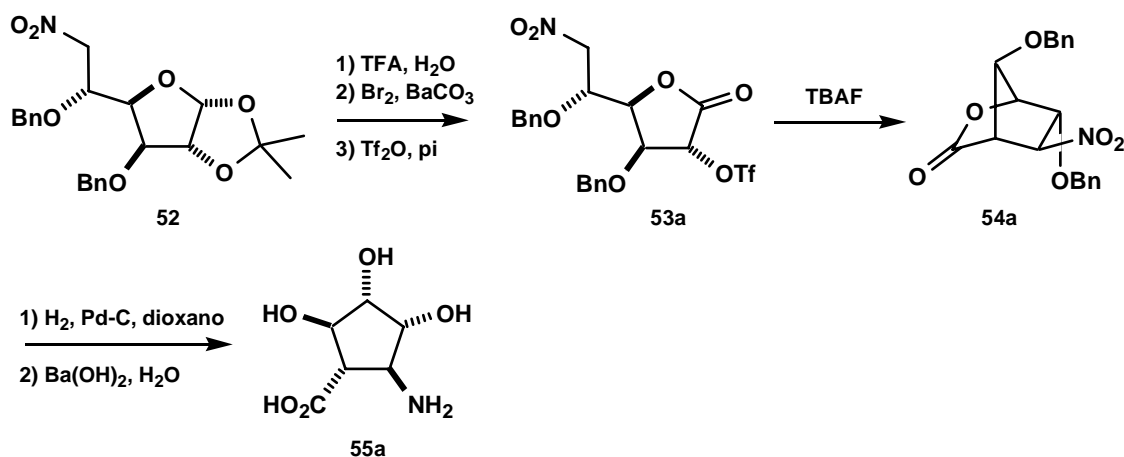
Esquema 6

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una importante aplicación de la reacción de *C*-alquilación intramolecular de nitronatos a la síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados, que se comenta más adelante en el apartado -1.5.-

⁹⁹ Seebach, D.; Henning, R.; Lehr, F.; Gonnermann, J. "Carbon alkylations of α,α - and α,β -doubly deprotonated nitroalkanes" *Tetrahedron Lett.* **1977**, 13, 1161.

¹⁰⁰ Seebach, D.; Lehr, F. " α,α -Doubly deprotonated nitroalkanes. Enhancement of the *C*-nucleophilicity of nitronates" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 505.

(pág. 88).¹⁰¹ El proceso incluye como etapa clave una alquilación intramolecular del nitronato de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-D-glucono-1,4-lactona (**53a**) para generar el bicicloderivado **54a** (Esquema 7), cuya apertura e hidrogenación catalítica permitió sintetizar el compuesto **55a**.



Esquema 7

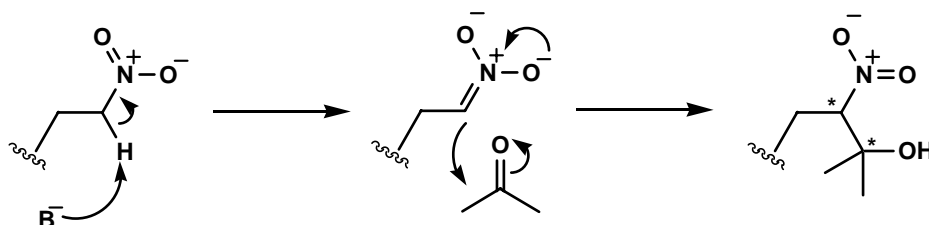
1.4.2.- La reacción de Henry: aplicaciones.

La reacción nitroaldólica o reacción de Henry, descubierta en 1895 por L. Henry,¹⁰² es un proceso en el que tiene lugar la formación de un enlace carbono-carbono mediante el acoplamiento de un anión nitronato y un carbonilo de aldehído o cetona, dando lugar a la formación de un β-nitroalcohol. Su empleo en síntesis orgánica no ha dejado de crecer desde el momento de su descubrimiento, siendo un proceso clave en la síntesis de importantes compuestos orgánicos, dado que combina la facilidad de formar enlaces carbono-carbono de la reacción aldólica con el potencial que tiene el grupo nitro para transformarse en otras familias de compuestos.

¹⁰¹ Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. "Stereocontrolled transformation of nitrohexofuranoses into cyclopentylamines via 2-oxabicyclo[2.2.1]heptanes: Incorporation of polyhydroxylated carbocyclic α-amino acids into peptides" *Org. Lett.* **2003**, 5, 1423.

¹⁰² Henry, L. "Nitro-Alcohols" *C. R. Hebb. Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.

Esta reacción es de gran utilidad en la síntesis de productos naturales¹⁰³ y también en síntesis enantioselectiva,¹⁰⁴ mediante procesos inter- e intramoleculares. El mecanismo general para esta reacción se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 8

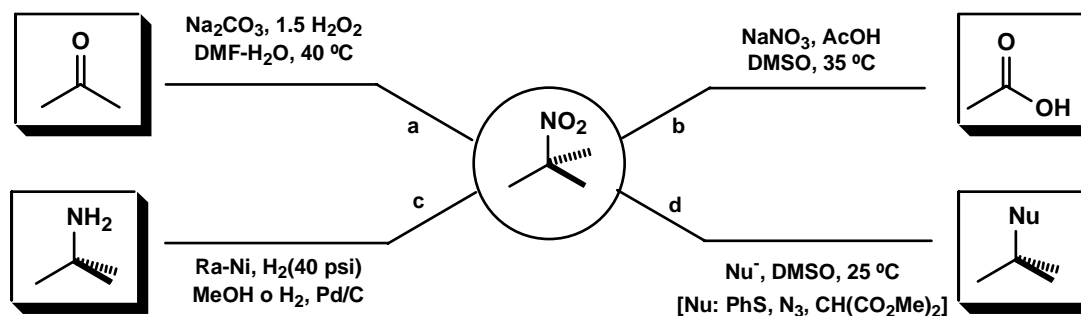
En muchos casos, los productos de la reacción de Henry están sujetos a reacciones de deshidratación para formar nitroalquenos conjugados, importantes *building blocks* en síntesis,¹⁰⁵ o bien a reacciones de oxidación del grupo carbinol que dan lugar a la correspondiente cetona. En estos procesos, la estereoselectividad de la reacción nitroaldólica es irrelevante, ya que se pierde la quiralidad del C α , del C β o de bien ambos. Sin embargo, para otras aplicaciones en las cuales los nuevos estereocentros C α y/o C β formados permanecen inalterados en la molécula final, el control de la configuración de esos centros es crucial durante la reacción de Henry. Existen diversos procesos en los cuales el grupo nitro es transformado en diferentes grupos funcionales (**Esquema 9**, pág. 59), por ejemplo, el fragmento CH-NO₂ del nitroderivado puede ser transformado en la correspondiente cetona, en

¹⁰³ (a) Luzzio, F. A. "The Henry reaction: recent examples" *Tetrahedron* **2001**, 57, 915. (b) Kotler, T.; van Echten-Deckert, G.; Sandhoff, K. "Synthesis of sphinganine analogues modified in the head group" *Tetrahedron* **1994**, 50, 13425. (c) Mori, K.; Funaki, Y. "Synthesis of (4*E*,8*E*,2*S*,3*R*,2'*R*)-*N*-2'-hydroxyhexadecanoyl-9-methyl-4,8-sphingadiamine, the ceramide portion of the fruiting-inducing cerebroside in a basidiomycete *schizophyllum commune*, and its (2*R*,3*S*)-isomer" *Tetrahedron* **1985**, 41, 2369. (d) Kodato, S.; Nakagawa, M.; Nakayama, K.; Hino, T. "Synthesis of cerebroside B_{1b} with antiulcerogenic activity I. Synthesis of ceramides with optically active α -hydroxypalmitic acids" *Tetrahedron* **1989**, 45, 7247. (e) Nakagawa, M.; Kodato, S.; Nakayama, K.; Hino, T. "Total synthesis and determination of absolute configuration of cerebroside B_{1b} and its stereoisomers" *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6281.

¹⁰⁴ (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. "Recent advances in the Catalytic Asymmetry Nitroaldol (Henry) reaction" *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561. (b) Lu, S.; Du, D.; Zhang, S.; Xu, J. "Facile synthesis of C2-symmetric tridentate bis(thiazoline) and bis(oxazoline) ligands and their application in the enantioselective Henry reaction" *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3433.

¹⁰⁵ Berner, M. O.; Tedeschi, L.; Enders, D. "Asymmetric Michael Additions to Nitroalkenes" *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.

el aldehído o en el ácido carboxílico¹⁰⁶ mediante una oxidación de Nef¹⁰⁷ (entradas a¹⁰⁸ y b¹⁰⁹); en un aminoderivado¹¹⁰ por una reacción de reducción (entrada c)¹¹¹ o en otros derivados mediante sustituciones del grupo nitro por diversos nucleófilos (entrada d)¹¹².



Esquema 9

Por lo general, la reacción de Henry transcurre de un modo no estereoselectivo, generando una mezcla de estereoisómeros *anti* (*eritro*) y *sin* (*treo*), en función de la posición relativa de cada uno de los sustituyentes en el momento de la aproximación entre el nitronato y el carbonilo.¹¹³ Cálculos *ab initio* sugieren que los aniones nitronato libres (sin influencia del contraión) reaccionan con los aldehídos o cetonas a través de los estados de transición en los cuales los dipolos debidos a los grupo nitro y carbonilo se disponen de manera semiplanar, formando un ángulo de 90° uno con respecto al otro. En el **Esquema 10** (pág. 60) se han recogido por medio de proyecciones de Newman las ocho posibles aproximaciones del anión nitronato al carbonilo de un aldehído, que justifican la formación de los cuatro estereoisómeros que pueden obtenerse en la reacción.

¹⁰⁶ Coppola, G. M.; Schuster, H. F. “ α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses” Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.

¹⁰⁷ Ballini, R.; Petrini, M. “Recent synthetic developments in the nitro to carbonyl conversion (Nef reaction)” *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017.

¹⁰⁸ Narayana, C.; Reddy, N. K.; Kabalka, G. W. “Sodium Percarbonate: A Mild Reagent for Conversion of Tosylhydrazones and Nitroalkanes to Carbonyl Compounds” *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2587.

¹⁰⁹ Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. “Novel Transformation of Primary Nitroalkanes and Primary Alkyl Bromides to the Corresponding Carboxylic Acids” *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234.

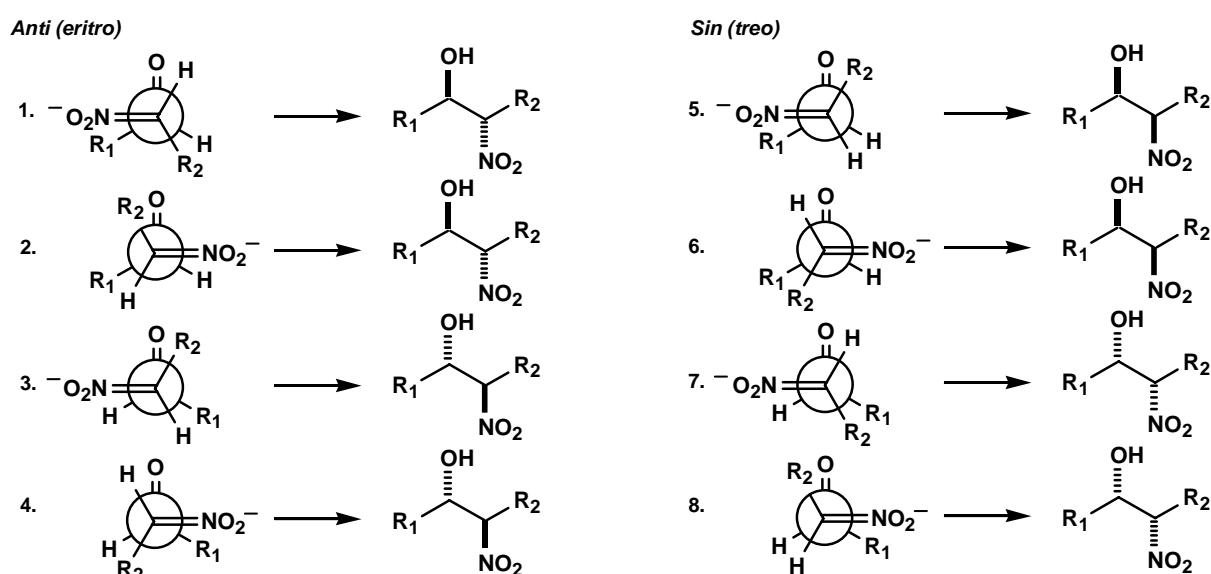
¹¹⁰ Bergmeier, S. C. “The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols” *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561

¹¹¹ Poupart, M. A.; Fazal, G.; Goulet, S.; Mar, L. T. “Solid-Phase Synthesis of Peptidyl Trifluoromethyl Ketones” *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1356.

¹¹² Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423.

¹¹³ Lecca, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossío, F. P. “*Ab initio* models for the nitroaldol (Henry) reaction” *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 20.

Un estudio detallado de cada una de las aproximaciones permite descartar algunas, por ser estéricamente más desfavorables. Así, las aproximaciones **5** y **8** son las únicas que disponen sus sustituyentes más pequeños casi eclipsados, lo que implica que los sustituyentes voluminosos también lo estarán y que, por tanto, la energía del estado de transición sea muy desfavorable. Por otra parte las aproximaciones **6** y **7** disponen los sustituyentes alquílicos R_1 y R_2 casi eclipsados, lo que hace que también estén poco favorecidas estéricamente. En el resto de las aproximaciones (**1**, **2**, **3**, y **4**), los sustituyentes están dispuestos de manera alternada, lo que favorece más el acercamiento entre los reactivos.



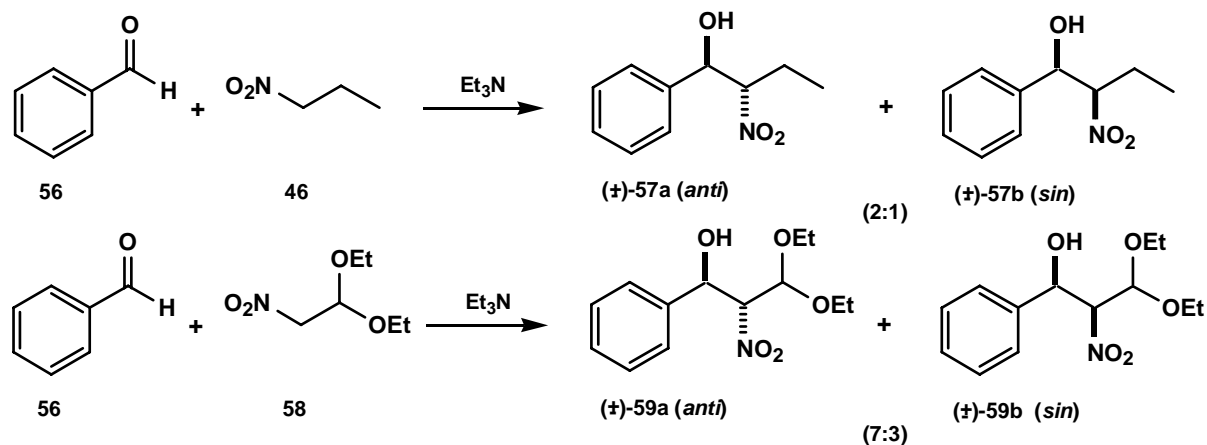
Esquema 10

Estas predicciones indican que, teniendo en cuenta únicamente los factores estéricos de los sustituyentes, la reacción de Henry entre un nitronatru y un aldehído debe generar mayoritariamente los estereoisómeros *anti* frente a los *sin*. Sin embargo, los valores experimentales de estereoselectividad no son tan acusados como en principio se podría esperar (**Esquema 11**, pág. 61).¹¹⁴

La baja estereoselectividad observada con estos dos casos sencillos se atribuye a que la reacción aldólica es un proceso de equilibrio, por lo que la reacción inversa de un nitroalcohol para generar un carbonilo y un nitroderivado, conocida como reacción de retro-Henry,

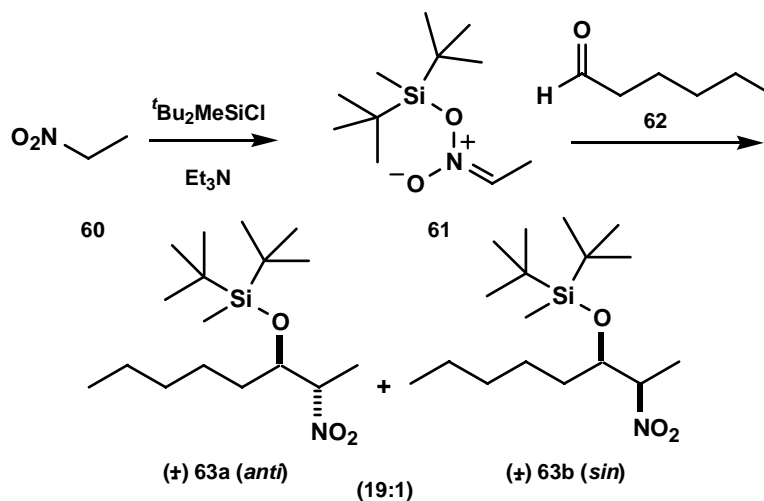
¹¹⁴ Morao, I.; Cossío, F. P. "Dendritic catalysts for the nitroaldol (Henry) reaction" *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6461.

también tiene lugar en el medio de la reacción. La presencia de este equilibrio determina que la estereoselectividad del proceso final sea menor que la inicialmente esperada.



Esquema 11

Sin embargo, cuando se lleva a cabo la reacción de Henry en las condiciones en las que la retro-Henry no puede tener lugar, si se observan excesos diastereoméricos mucho más acordes con los resultados teóricos esperados (Esquema 12).¹¹⁵



Esquema 12

¹¹⁵ Seebach, D.; Beck, A. K.; Lehr, F.; Weller, T.; Colvin, E. "Diastereoselective synthesis of β-nitro- and β-aminoalcohols" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 397.

Así, en este proceso del **Esquema 12** (pág. 61) de adición del nitronato de **60** al aldehído **62** en presencia de cloruro de di-(*terc*-butil)metilsilicio, se observa una tendencia muy acusada hacia la formación del nitroaldol *anti* frente al nitroaldol *sin*. En este caso, la formación del éter silícico del nitroalcohol final **63** impide que tenga lugar la reacción de retro-Henry, por lo que la relación de diastereoisómeros que se observa es la inicialmente surgida en el proceso, sin que se vea afectada por reacciones de equilibración.

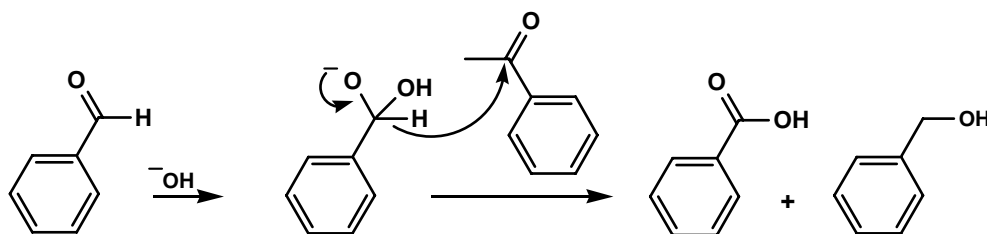
Esta facilidad que tienen los nitroaldoles de revertir a las sustancias de partida mediante un proceso de retro-Henry, determina que sean compuestos térmicamente poco estables, difíciles de purificar y con tendencia a epimerizar. Además existen otras dos situaciones que pueden interferir con la reacción nitroaldólica. Son las siguientes:

1) La posibilidad de que ocurran reacciones competitivas, como la condensación aldólica o la reacción de Cannizaro, catalizadas por el medio básico empleado (**Esquema 13**).

Condensación aldólica:



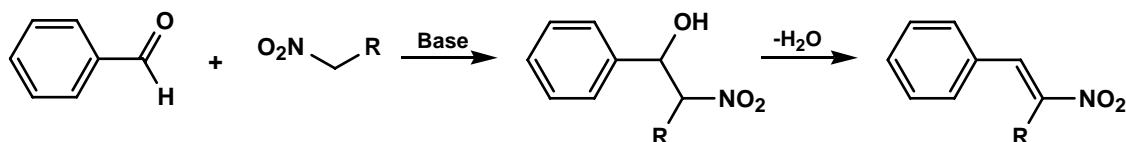
Condensación de Cannizaro:



Esquema 13

Estos productos se evitan llevando a cabo la reacción de Henry en condiciones de alta dilución.

2) La posibilidad de que los 2-nitroaldoles inicialmente formados se deshidraten generando nitroalquenos. Este proceso es muy común cuando el alqueno se puede conjugar con sistemas arílicos presentes en la molécula (**Esquema 14**, pág. 63).



Esquema 14

En los últimos años se han llevado a cabo importantes esfuerzos para poner en práctica versiones asimétricas de la reacción de Henry, con el fin de solventar los problemas de estereoselectividad ya comentados. Sorprendentemente, no se han obtenido éxitos significativos hasta hace pocos años,¹¹⁶ ya que el control de la stereoquímica *sin/anti* es difícil¹¹³ y el uso de auxiliares quirales unidos mediante enlaces covalentes no ha sido una estrategia muy desarrollada, debido a carecer de sitios de unión adecuados tanto en el nucleófilo nitroalcánico como en el aldehído.¹¹⁷ Actualmente, gracias a los avances obtenidos en el diseño de catalizadores, se han desarrollado sistemas catalíticos que aumentan significativamente el valor sintético de la reacción de Henry.

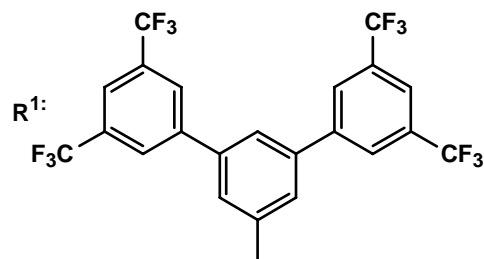
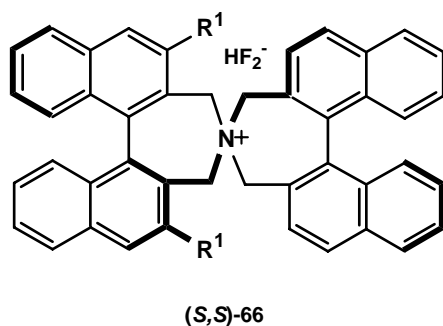
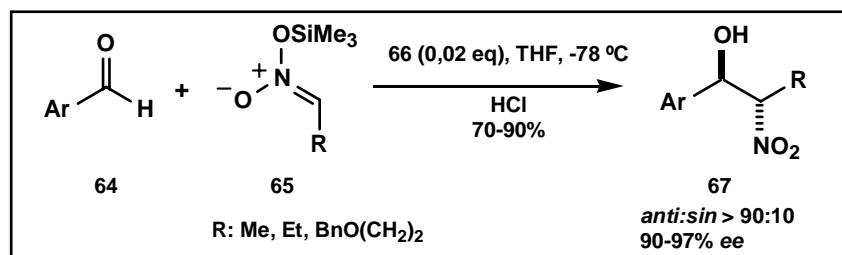
Los primeros resultados satisfactorios en el diseño de catalizadores quirales fueron obtenidos por Maruoka y col. que llevaron a cabo la adición de trimetilsililnitronatos **65** a aldehídos aromáticos **64**, en presencia de una sal quiral de fluoruro amónico **66**, para dar **67** con una relación *sin:anti* superior al 90:10 y con más del 90% de *ee*. (Esquema 15, pág. 64)

118

¹¹⁶ (a) Shibasaki, M.; Gröger, H. “*Comprehensive Asymmetric Catalysis, vol. III*” Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Berlin, 1075, **1999**. (b) Shibasaki, M.; Gröger, H.; Kanai M.; “*Comprehensive Asymmetric Catalysis, Supplement I*” Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Heidelberg, 131 **2004**. (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. “Unveiling reliable catalysts for the asymmetric nitroaldol (Henry) reaction” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5442.

¹¹⁷ (a) SolladiK-Cavallo, A. N. Khiar, A. “Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-amino-2-hydroxy-5-methylhexanoic acid: bridging effect of potassium fluoride” *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4750. (b) Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. “Asymmetric nitroaldol reaction. Synthesis of Taxotere side chain and (-)-Bestatin using (1*R*)-8-phenylmenthyl glyoxylate” *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2844. (c) Jäger, V.; Ohrlein, R.; Wehner, V.; Poggendorf, P.; Stever, B.; Raczko, J.; Griesser, H.; Kiess, F.-M.; Menzel, A. *Enantiomer* **1999**, 4, 205. (d) Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J.; “Transformation of D-glucose into 1*D*-3-deoxy-3-hydroxymethyl-*myo*-inositol by stereocontrolled intramolecular Henry reaction” *Org. Lett.* **2003**, 5, 4457. (e) Hanessian, S.; Devasthale, P. V. “Generation of functional diversity via nitroaldol condensations of α -aminoacid aldehydes. A new and stereocontrolled route to acyclic 1,3-diamino-2-alcohols” *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 987. (f) Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. “Highly diastereoselective nitroaldol reactions with chiral derivatives of glyoxylic acid” *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8681.

¹¹⁸ Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. “Designer chiral quaternary ammonium bifluorides as an efficient catalyst for asymmetric nitroaldol reaction of silyl nitronates with aromatic aldehydes” *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054.



Esquema 15

Sin embargo, el avance más notable quizá sea el descubrimiento de Shibasaki y col., que diseñaron complejos metal-ligando quirales.^{116,119} Estos derivados muestran dos centros catalíticos, un centro ácido de Lewis y un centro básico de Brønsted, cada uno capaz de actuar como activante de forma independiente, al aproximarse al nitrocompuesto y al aldehído respectivamente (**Figura 50**, pág. 65),¹²⁰ lo que ha permitido llevar a cabo transformaciones que no eran posibles mediante catalizadores convencionales, que son solamente ácidos de Lewis.

¹¹⁹ (a) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. "Basic character of rare earth metal alkoxides. Utilization in catalytic carbon-carbon bond-forming reactions and catalytic asymmetric nitroaldol reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418. (b) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. "Self-Assembly of heterobimetallic complexes and reactive nucleophiles: A general strategy for the activation of asymmetric reactions promoted by heterobimetallic catalysts" *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368. (c) Sasai, H.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 571. (d) Chakraborty, C.; Dhavale, D. "Short and efficient synthesis of (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*) and (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-tetrahydroxyazepanes via the Henry reaction" *Carbohydrate Research*, **2006**, *34*, 912.

¹²⁰ (a) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. "Lanthanide complexes in multifunctional asymmetric catalysis" *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. (b) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Funabashi, K. "Recent progress in asymmetric two-center catalysis" *Chem. Commun.* **2002**, 1989. (c) Rowlands, G. J. "Ambifunctional cooperative catalysts" *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865.

LA: ácido de Lewis.

B: base de Brønsted.

E: electrófilo

Nu-H: nucleófilo

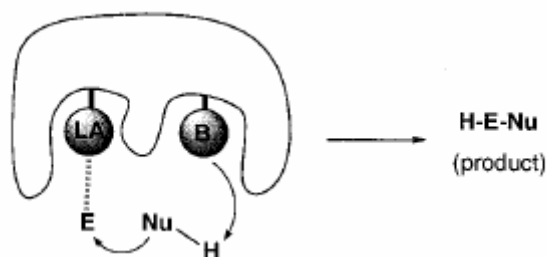
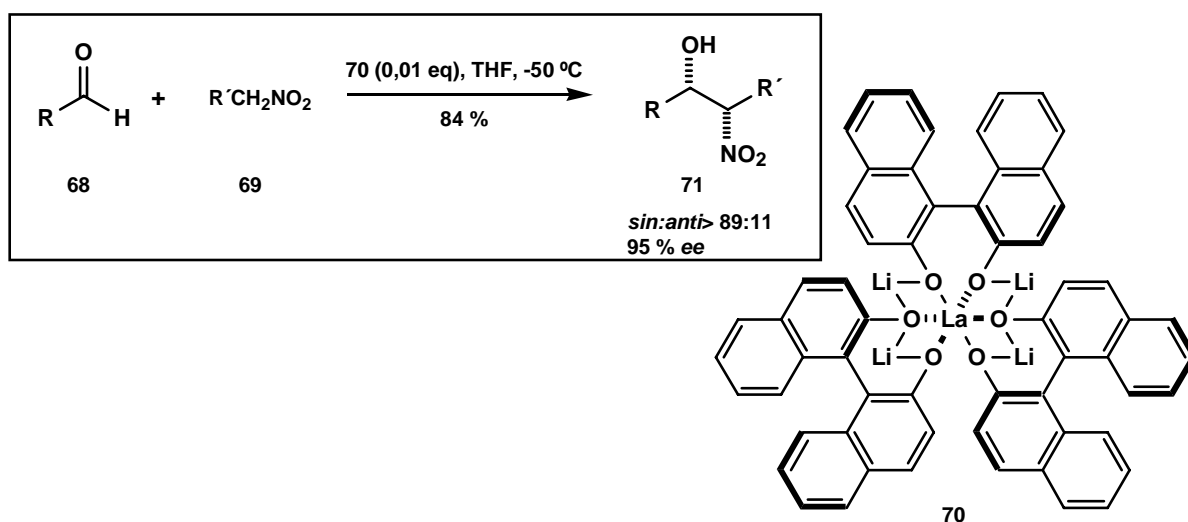


Figura 50

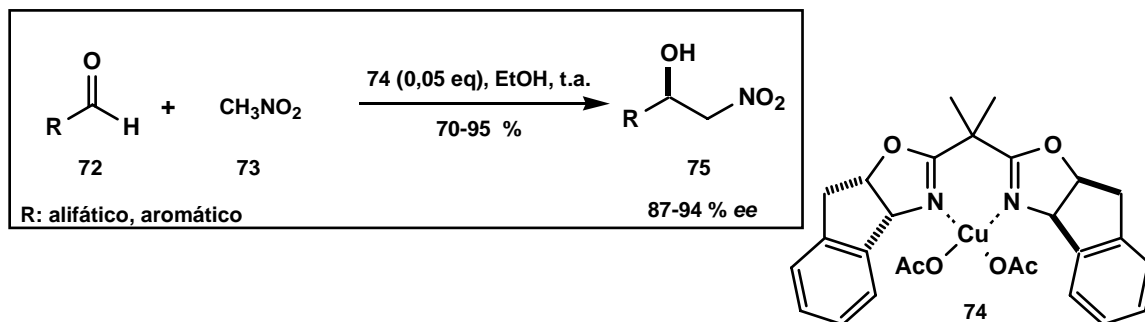
Por ejemplo, la reacción entre el nitroalcano **69** y el aldehído **68** en presencia del catalizador **70** tiene lugar con una elevada enantioselectividad, como se indica en el Esquema 16.



Esquema 16

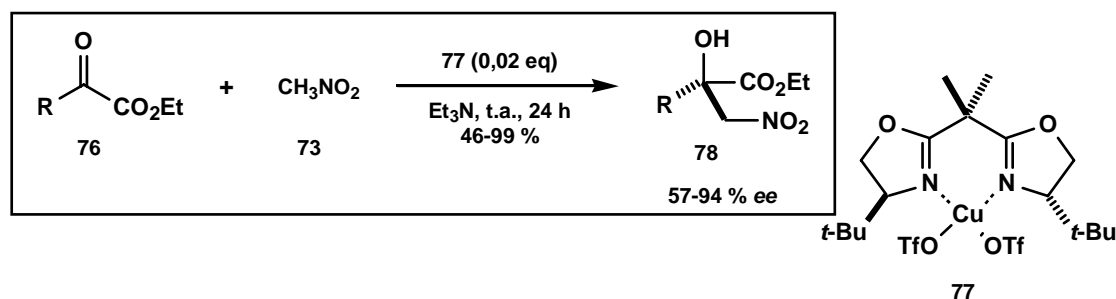
En trabajos recientes, Evans y col. observaron que complejos de un metal de un ácido de Lewis débil con ligandos cargados moderadamente básicos pueden facilitar la desprotonación de nitroalcanos.¹²¹ Como ejemplo, en el Esquema 17 (pág. 66) se observa el derivado **74**, que cataliza la reacción nitroaldólica entre nitrometano **73** y aldehídos alifáticos o aromáticos **72**, para dar lugar a nitroaldoles **75** con una elevada enantioselectividad.

¹²¹ Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H.W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. "A new copper acetate-bis(oxazoline)-catalyzed, enantioselective Henry reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692.



Esquema 17

En general, las cetonas reaccionan más lentamente que los aldehídos, su reacción de Henry con nitroalcanos tiende a ser reversible y además la diferenciación de las dos caras es difícil, debido a una mayor similitud entre los dos grupos presentes a ambos lados del carbonilo. Es por ello que todavía hoy se carece de una metodología general para catalizar estas reacciones. Una excepción es la reacción de Henry del α -cetoéster **76** y nitrometano descrita en el **Esquema 18**, la cual está catalizada por el complejo de Cu(II) con ligandos quirales de bis(oxazolina) **77** y trietilamina.¹²²



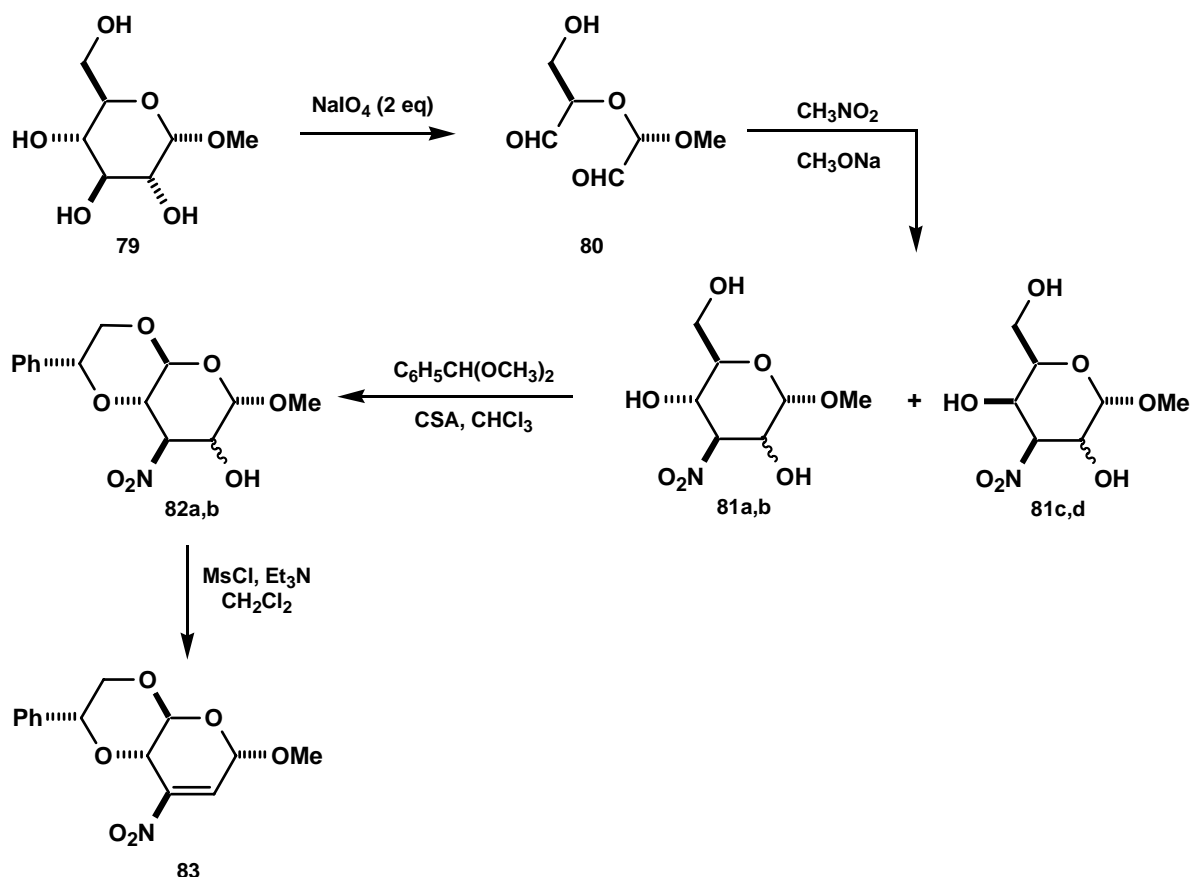
Esquema 18

Dada la gran cantidad de trabajos publicados sobre aplicaciones de la reacción de Henry en síntesis orgánica, nosotros nos referiremos en esta tesis únicamente a los relacionados con hidratos de carbono, por ser estos nitroderivados los directamente implicados en esta tesis

¹²² (a) Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. "Catalytic asymmetric Henry reactions: a simple approach to optically active β -nitro α -hydroxy esters" *Chem. Commun.* **2001**, 2222. (b) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. "Copper-Catalyzed enantioselective Henry reactions of α -keto esters: an easy entry to optically active β -Nitro- α -hydroxy esters and β -amino- α -hydroxy esters" *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875.

doctoral. Algunos ejemplos ilustrativos de la importancia de este proceso se describen a continuación.

Un ejemplo representativo de obtención de nitroazúcares es el correspondiente a la doble condensación de Henry que se incluye en el **Esquema 19**.



Esquema 19

Este esquema recoge una síntesis llevada a cabo por Baer,¹²³ en la que la ruptura del metil-glucopiranosido **79** con peryodato sódico conduce al dialdehído **80**, cuya doble condensación de Henry con nitrometano produce una mezcla compleja de nitroazúcares **81a-d**, en la que el carbono que porta el grupo nitro es el único de los tres estereocentros

¹²³ (a) Baer, H. H.; Werner, R. "A study of steric effects on nitromethylene acidity and the mechanism of epimerization in partially blocked nitro hexoses" *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3197. (b) Baer, H. H.; Werner, R. "Reactions of nitro sugars. XXVI. Analysis and separation of stereoisomers by nuclear magnetic resonance spectroscopy and column chromatography of benzylidene derivatives" *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1216. (c) Baer, H. H.; Georges, F. Z. "Reactions of nitro sugars. 37. Preparation of nitro olefins via methanesulfonates" *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3474.

formados que tiene una configuración única, debido a que la posición ecuatorial de este grupo es la termodinámicamente más favorable y las condiciones de equilibrio de la reacción de Henry le permiten adoptarla. La ausencia de estereoselectividad de la posición C-2 se corrigió haciendo reaccionar la mezcla de diastereoisómeros **81a-d** con el dimetoxiacetal del benzaldehído y ácido canforsulfónico, que condujo a los derivados 1,3-dioxolánicos **82a,b**, en los que el hidroxilo de la posición C-4 está en posición *trans* con respecto al hidroximetileno de la posición C-5. La transformación de **81c,d** en **82a,b** en las condiciones de reacción, tiene lugar mediante un mecanismo de retro-Henry de apertura del ciclo, seguido del cierre de éste por medio de una reacción de Henry, desplazándose finalmente el proceso hacia la formación total de **82a,b**. La deshidratación de la mezcla de nitroalcoholes **82a** y **82b** permitió obtener la nitroolefina **83** como único producto.

La reacción de Henry de nitroazúcares es una de las herramientas más empleadas para la preparación de ciclitoles. Se definen como ciclitoles (o cicloalcanopolioles) a la familia de cicloalcanos sustituidos con hidroxilos en todas sus posiciones (**Figura 51**). Los derivados de ciclohexano se denominan inositoles (**84**) y son compuestos presentes en los organismos vivos en forma de glicofosfolípidos denominados glicosilfosfatidilinositoles (GFI), que se encargan de la activación enzimática en el interior de la célula de la señal producida por la hormona insulina en el exterior.¹²⁴

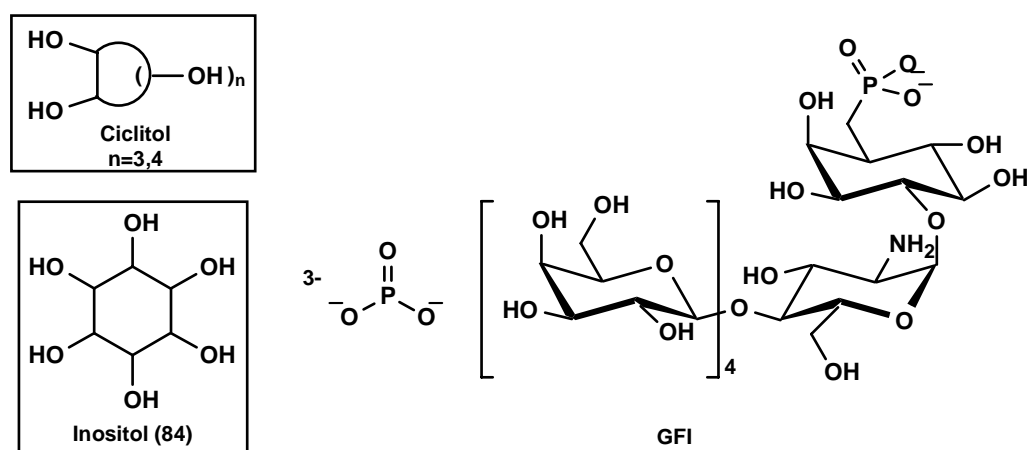
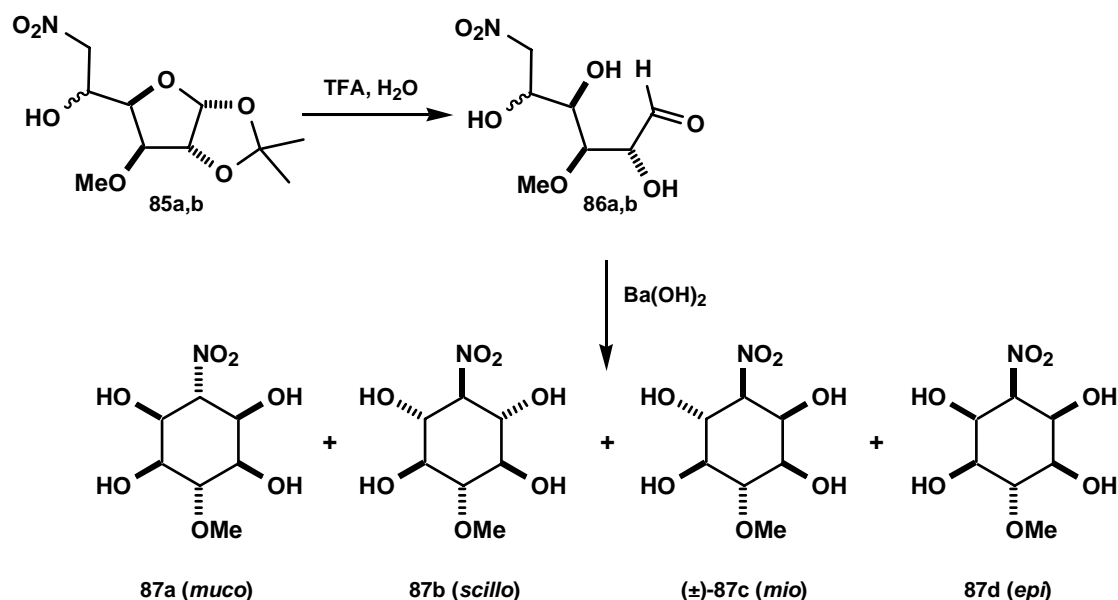


Figura 51: Estructuras generales de ciclitol, inositol (**84**) y glicosilfosfatidilinositol (GFI).

¹²⁴ (a) Cohen, P.; Houslay, M. D. "Molecular mechanisms of transmembrane signaling" Ed. Elsevier, Oxford, **1985**. (b) Saltiel, A. R.; Sherline, P.; Cuatrecasas, P. "Insulin-stimulated hydrolysis of a novel glycolipid generates modulators of cAMP phosphodiesterase" *Science* **1986**, 233, 967.

Fue Barrer quien en 1973 sintetizó por primera vez nitroinositales (**87**) a partir de nitroderivados de hidratos de carbono, llevando a cabo mediante una reacción de Henry la construcción del anillo ciclohexánico como resultado de la unión del metileno portador del grupo nitro al carbonilo del azúcar (**Esquema 20**).¹²⁵



Esquema 20

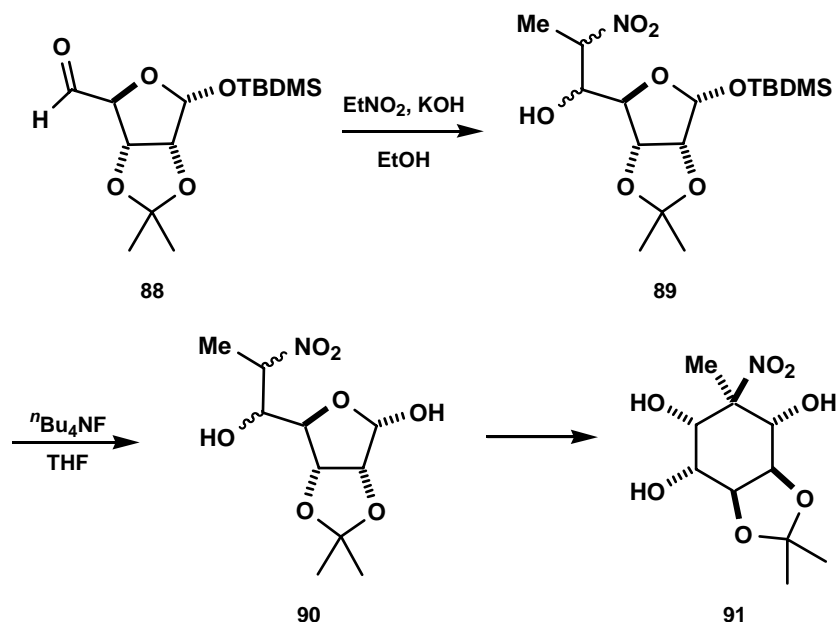
Obtuvo así una mezcla de los nitroinositales **87a-d** al tratar nitrohidroxifuranosas **85a,b**, primero con ácido trifluoroacético para obtener los nitroaldehídos **86a,b** que en presencia de hidróxido de bario experimentan una reacción de Henry intramolecular entre el nitronato de la posición C-6 y el aldehído de la posición C-1.

Otra interesante aplicación de nitroazúcares a la síntesis de inositolos fue la desarrollada por Brewster en 1987, partiendo del aldehído derivado de la D-manosa **88** (**Esquema 21**, pág. 70).¹²⁶ Una primera condensación de Henry con nitroetano condujo a la mezcla de los compuestos **89**, que se transformaron en la mezcla de las nitrofuranosas **90**, las cuales

¹²⁵ (a) Kovar, J.; Baer, H. H. "Cyclizations of dialdehydes with nitromethane. XV. Synthesis of four stereoisomeric deoxynitroinositol monomethyl ethers" *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1801. (b) Kovar, J.; Baer, H. "A study on the kinetically controlled cyclization of 6-deoxy-3-O-methyl-6-nitro-D-glucose and -L-idose, and preparation of optically active nitroinositol derivatives" *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2836.

¹²⁶ Brewster, K.; Harrison, J. M.; Inch, T. D.; Williams, N. "Model studies of histrionicoxin. The synthesis of the 1-azaspiro[5.5]undecane rings system from carbohydrate starting materials" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 21.

mediante una condensación de Henry intramolecular dieron lugar al nitroinositol enantioméricamente puro **91**.

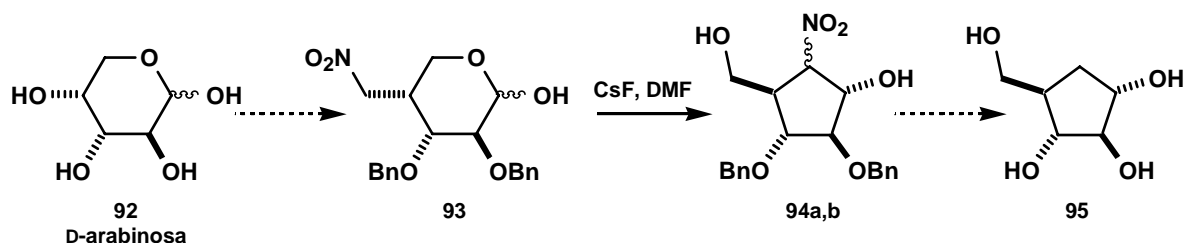


Esquema 21

El hecho de que se obtenga únicamente el inositol **91**, a partir de una mezcla compleja de hasta cuatro isómeros **90**, es consecuencia de la reversibilidad de la reacción de Henry, que por equilibración conduce en este caso a la formación del estereoisómero termodinámicamente más estable.

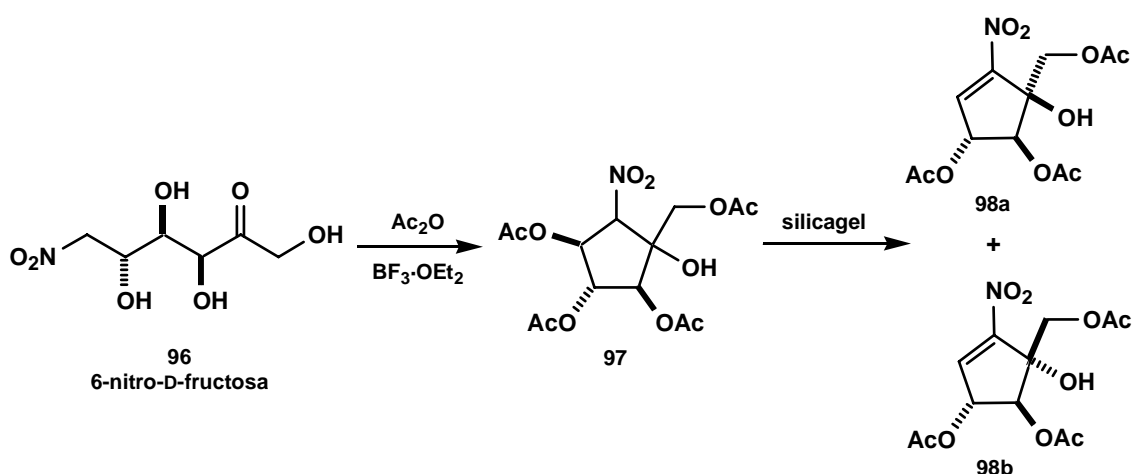
Se exponen a continuación dos interesantes síntesis de ciclopentanopolioles a partir de nitroazúcares. La primera, desarrollada por Yoshikawa en 1994, incluye como etapa clave una reacción de Henry intramolecular del nitroazúcar **93** obtenido a partir de la D-arabinosa (**92**). La mezcla de nitrociclitoles **94a** e **94b** obtenida se sometió a un proceso de eliminación radicalaria del grupo nitro, que permitió obtener enantioselectivamente el carboazúcar **95** (Esquema 22, pág. 71).¹²⁷

¹²⁷ Yoshikawa, M.; Yokokawa, Y.; Inoue, Y.; Yamaguchi, S.; Murakami N. "Facile syntheses of pseudo- α -D-arabinofuranose, and two *pseudo*-D-arabinofuranosynucleosides, (+)-cyclaradine and (+)-1-*pseudo*- β -D-arabinofuranosyluracil, from D-arabinose" *Tetrahedron* **1994**, 50, 9961.



Esquema 22

En la segunda síntesis, debida a Chou, la reacción de la 6-nitro-D-fructosa (**96**) con anhídrido acético dio lugar a una mezcla de tetraacetatos inestables **97**, que al someterla a purificación cromatográfica se transformó en la mezcla de nitroalquenos **98a** y **98b**, por eliminación de un grupo acetato (**Esquema 23**).



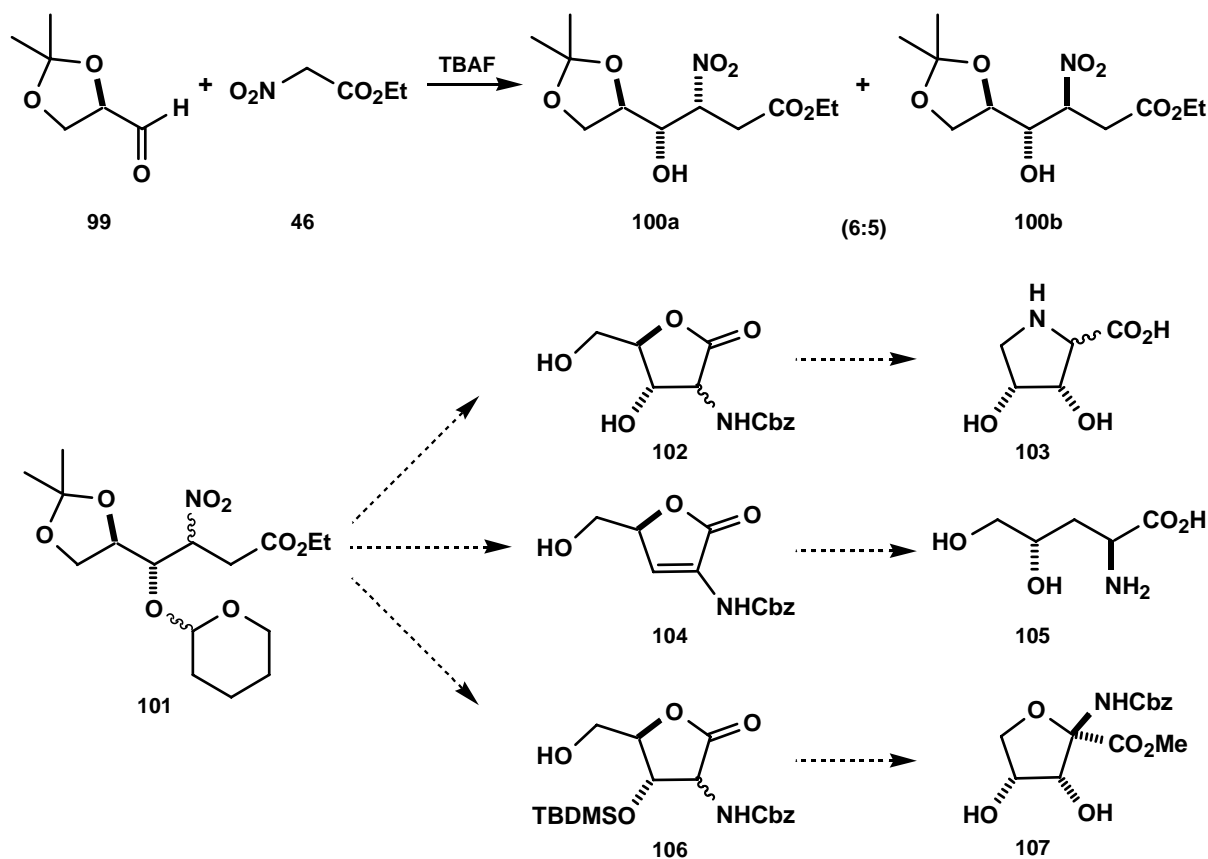
Esquema 23

Por último, mencionaremos también algunas aportaciones recientes de nuestro grupo de investigación a la reacción de Henry de nitroazúcares.

El primer trabajo desarrollado fue el correspondiente a la reacción de Henry de nitroacetato de etilo con D-gliceraldehído (**Esquema 24**, pág. 72),¹²⁸ que condujo a la mezcla de los dos estereoisómeros **100a** y **100b** en una relación 6:5. Tras proteger el hidroxilo libre para prevenir reacciones de retro-Henry, se obtuvo la mezcla de nitroderivados **101** (cuatro

¹²⁸ Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. "Total synthesis of 3,4-dihydroxyprolines, D-threo-L-norvaline and (2*S*,3*R*,4*R*)-2-amino-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methyl ester" *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3955.

estereoisómeros), que fueron transformados mediante reacciones típicas de azúcares en las 3,4-dihidroxiprolinas **103**, la *D-treo*-L-norvalina **105** y el aminoácido dihidroxifuránico **107**.



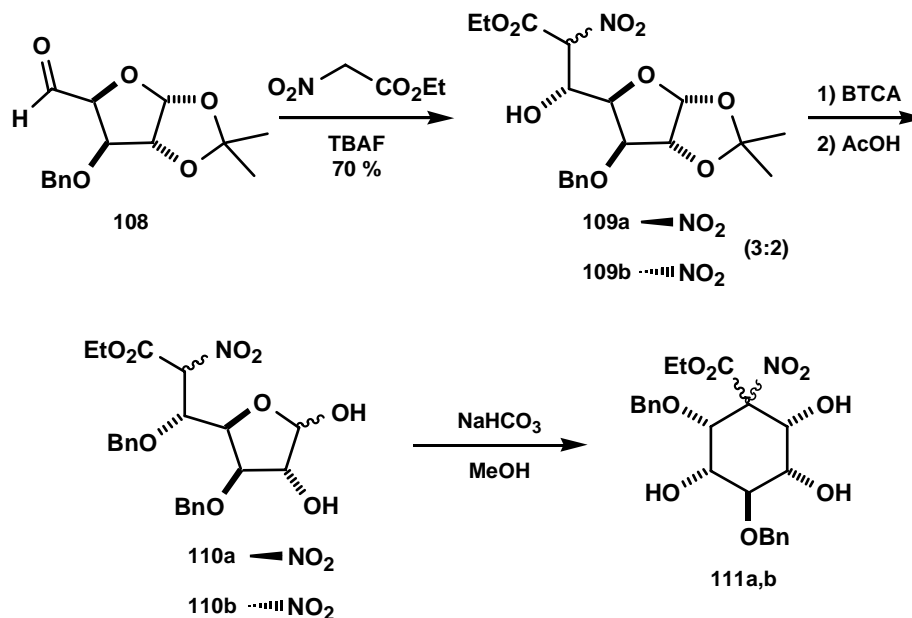
Esquema 24

Una segunda aportación de nuestro grupo de investigación implicó una reacción de Henry de nitroacetato de etilo con el aldehído **108** obtenido a partir de la diaceton-D-glucosa (Esquema 25, pág. 73).¹²⁹

La reacción del aldehído **108** con nitroacetato de etilo en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio condujo en buen rendimiento a la obtención de los nitroazúcares **109a** y **109b** en relación 3:2. La protección del hidroxilo libre de éstos se llevó a cabo con tricloroacetimidato de bencilo y a continuación se realizó la hidrólisis del grupo protector isopropilidénico. Se obtuvo así la mezcla de nitroazúcares **110a** y **110b**. Cabe destacar que en

¹²⁹ Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. "Synthesis of polyhydroxylated α -nitrocyclohexane carboxylic acids derived from D-glucose: a striking case of racemization" *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1653.

este último proceso de ciclación, se obtuvieron únicamente dos de los cuatro posibles estereoisómeros.

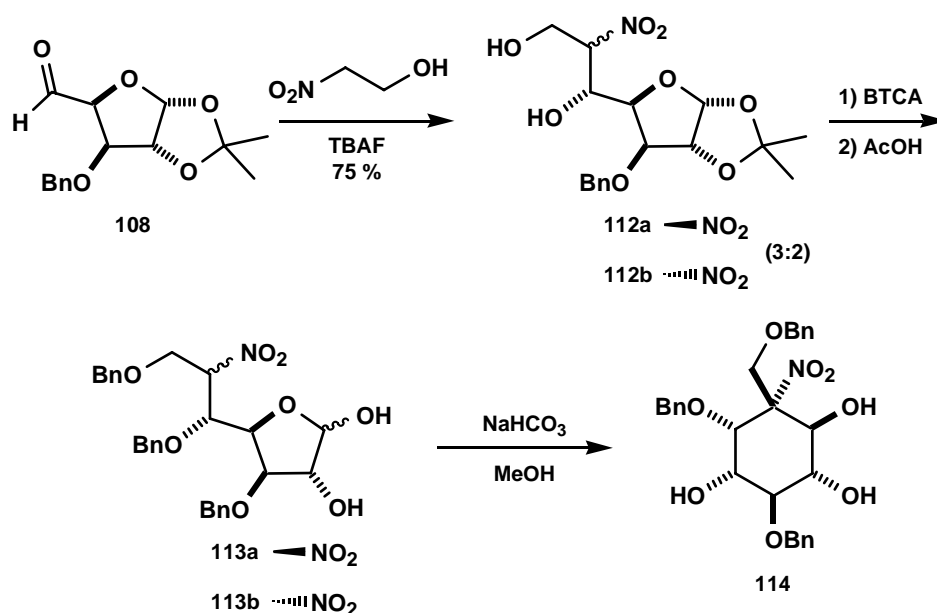


Esquema 25

Siguiendo un procedimiento similar al anterior, se estudió la adición de nitroetanol al mismo aldehído de partida **108** (Esquema 26, pág. 74).¹³⁰

Se obtuvo con un rendimiento de 75% la mezcla de los nitroazúcares **112a** y **112b** en una relación 3:2. Esta mezcla se sometió a la secuencia sintética anterior: protección con tricloroacetimidato de bencilo, hidrólisis en medio ácido y ciclación de Henry intramolecular con bicarbonato. Sin embargo, en este caso el proceso de ciclación de Henry intramolecular de la mezcla **113a** y **113b** condujo únicamente al estereoisómero **114**, el más estable termodinámicamente, cuya obtención única ha de ser atribuida a la formación inicial de los cuatro posibles productos de ciclación y subsiguiente desplazamiento del equilibrio entre ellos hacia **114**.

¹³⁰ Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. "Transformation of D-glucose into 1D-3-deoxy-3-hydroxymethyl-*myo*-inositol by stereocontrolled intramolecular Henry reaction" *Org. Lett.* **2003**, 5, 4457.

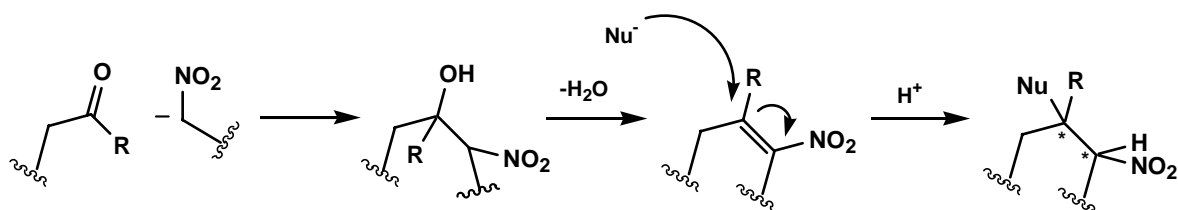


Esquema 26

1.4.3.- La reacción de Michael: aplicaciones.

Al igual que las cetonas α - β insaturadas, los nitroalquenos experimentan reacciones de adición de Michael con gran facilidad. Su importancia radica en la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo en condiciones suaves y de manera sencilla. La gran atracción de carga que provoca el grupo nitro sobre el doble enlace con el que está conjugado lo activa lo suficiente como para que se adicionen sobre él nucleófilos de origen variado (carbaniones, alcóxidos, sulfuros, aminas, amiduros, fosfinas, etc).

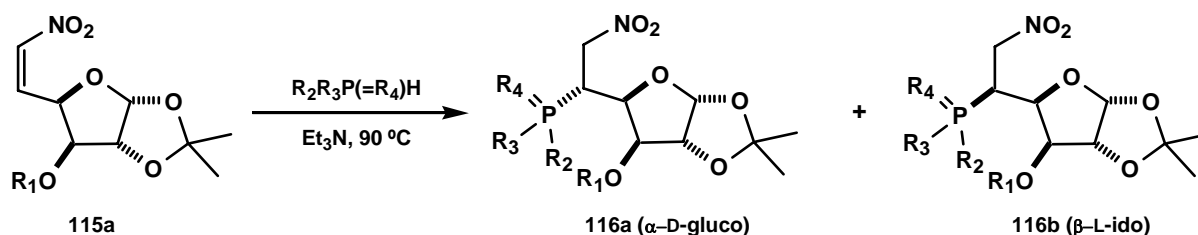
De modo general, los nitroalquenos se obtienen fácilmente por deshidratación de nitroalcoholes, los cuales se pueden obtener por reacción de Henry de nitronatos con compuestos carbonílicos (**Esquema 27**).



Esquema 27

La adición de Michael de un nucleófilo puede ocurrir por las dos caras de un nitroalqueno, por lo que en aquellos casos en los que se generen dos centros estereogénicos, pueden dar lugar a la formación de cuatro diastereoisómeros. Sin embargo, si están presentes sustituyentes en el nucleófilo o en la nitroolefina que, por motivos estéricos o electrónicos, puedan influir en la selectividad del proceso, la adición de Michael puede tener lugar de una forma altamente estereoselectiva. Esta posibilidad ha llevado a numerosos grupos de investigación a emplear sustratos quirales de naturaleza variada (campo en el que han demostrado ser ampliamente útiles los nitroalquenos derivados de hidratos de carbono) para ensayar este tipo de adiciones, pudiéndose llegar a controlar la estereoselectividad del proceso, tal y como se indica en los ejemplos expuestos a continuación.

Yamashita y col. estudiaron adiciones de Michael de nucleófilos de fósforo sobre nitroderivados de la D-glucosa **115a**, obteniéndose cierta selectividad en la adición, tanto mayor cuanto más voluminosos son los sustituyentes de la fosfina empleada (**Esquema 28**).¹³¹



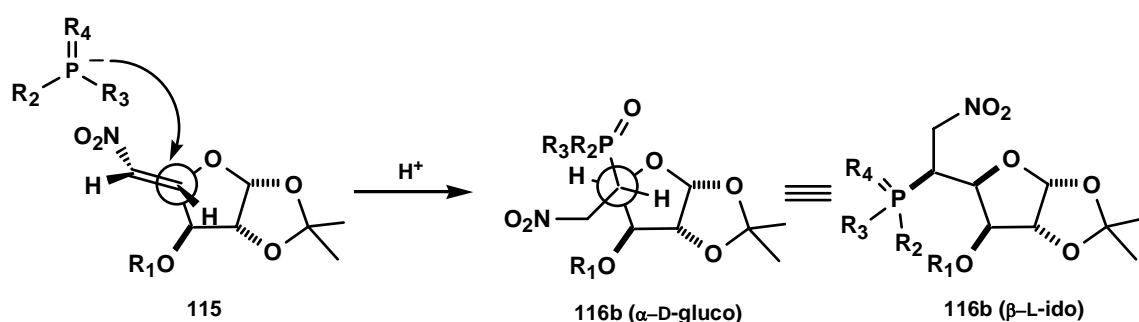
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	116a (α-D-glucopyranose) : 116b (β-L-idopyranose)
Me	MeO	MeO	O	1:2
Me	EtO	EtO	O	1:2.5
Me	Ph	H	..	1:3.8
Ac	Ph	H	..	1:3.5
Me	BnO	Bn	O	1:7
Me	Ph	Ph	O	1:11
Bn	MeO	MeO	O	1:3
Bn	MsO	H	..	----

.. representa a un par de electrones

Esquema 28

¹³¹ Yamashita, M.; Sugiura, M.; Tamada, Y.; Oshikawa, T.; Clardy, J. "First X-ray study on orientation of addition of phosphorous compounds to 3-*O*-alkyl-5,6-dideoxy-1,2-*O*-isopropylidene-6-*C*-nitro-α-*D*-xylo-hexo-5-(*Z*)-enofuranoses" *Chem. Lett.* **1987**, 1407.

Es evidente que la presencia de sustituyentes voluminosos tanto en la nitroolefina como en el compuesto nucleofílico favorece la estereoselectividad del proceso. La mejor relación estereoselectiva se obtuvo cuando los dos sustituyentes R_2 y R_3 de la fosfina fueron fenilos, formándose como estereoisómero mayoritario el que tiene la configuración de la β -L-idosa **116b**. Esta observación experimental se explicó en base al modelo de Cram para ataques nucleofílicos sobre centros diastereogénicos (**Esquema 29**), en cuanto que el ataque del nucleófilo está más favorecido por la cara menos impedida del doble enlace, cuando su disposición es la más alejada posible de los sustituyentes más voluminosos.¹³²



Esquema 29

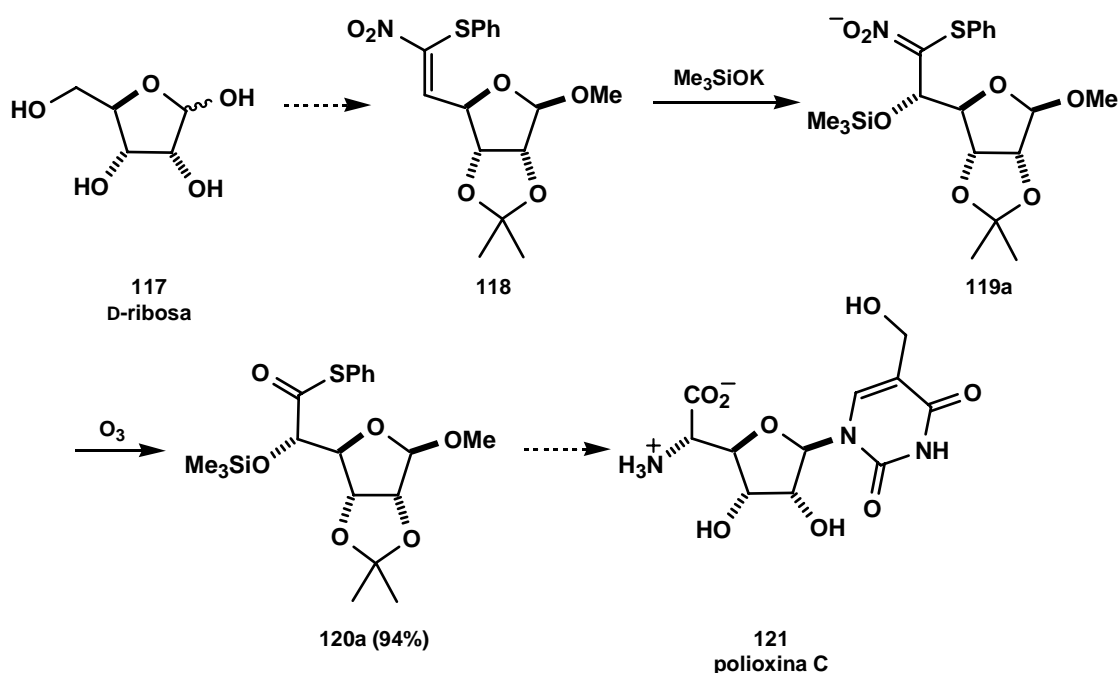
Existen numerosos ejemplos de adiciones de nucleófilos a nitroolefinas conjugadas, por lo que en este trabajo haremos un pequeño resumen de algunos de los ejemplos más destacados, centrándonos principalmente en adiciones de Michael de nitroderivados de hidratos de carbono. Algunos ejemplos ilustrativos de la importancia de este proceso se describen a continuación.

En 1990, el profesor A. Barret publicó una síntesis del antibiótico natural polioxina C (**121**, **Esquema 30**, pág. 77)¹³³ que incluye la transformación de la D-ribosa (**117**) en la nitroolefina **118**, sobre la que llevó a cabo la adición de Michael de un alcóxido sililado, que dio lugar al compuesto **119a**, precursor de dicho antibiótico, tras reacción con ozono del derivado **119a**. La adición de Michael sobre **118** tuvo lugar con un alto exceso diastereomérico (>50:1), lo

¹³² Cram, D. J.; Elhfez, F. A. A. "Studies in stereochemistry. XIV. Differences in the reactivity of diastereomerically related alkyl halides and sulfonates in the S_N2 and E_2 reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5851.

¹³³ Barrett, A. G. M.; Lebold, S. A. "(Phenylthio)nitromethane in the total synthesis of Polyoxin C" *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3853.

que indica que el ataque del nucleófilo ocurre preferentemente sobre una de las caras del doble enlace.

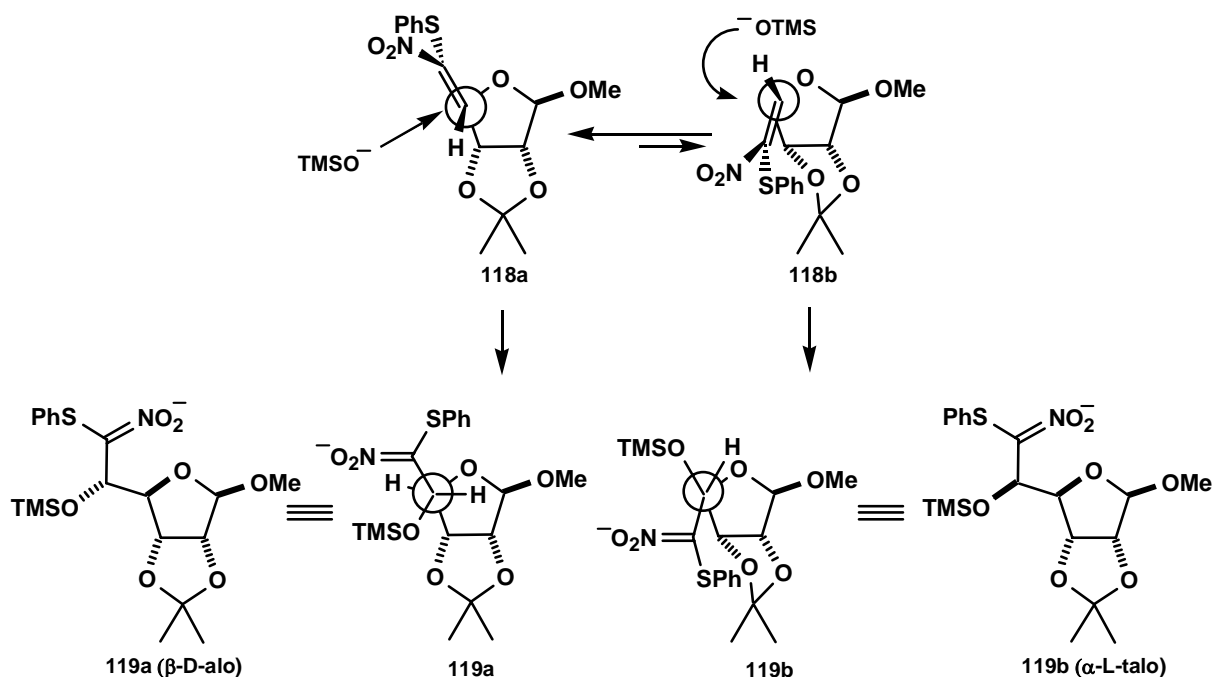


Esquema 30

La formación del diastereoisómero mayoritario **119a** se justificó en base a la regla de Felkin-Anh de adición a dobles enlaces o carbonilos en compuestos proquirales (**Esquema 31**, pág. 78).¹³⁴ Esta regla tiene en cuenta factores electrónicos del doble enlace y de los sustituyentes electronegativos de sus proximidades. En olefinas con un sustituyente electronegativo en la posición α (como puede ser el oxígeno furánico del sustrato **118**), la conformación más favorecida es aquella en la que el doble enlace y el grupo electronegativo adoptan una disposición antiperiplanar, formando un ángulo de 90° , debido a un efecto electrónico estabilizante que surge de la interacción entre un orbital sp^3 no enlazante del átomo electronegativo y el orbital π enlazante del doble enlace.

¹³⁴ (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. "Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones" *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199. (b) Hoffmann, R. F. "Allylic 1,3-strain as a controlling factor in stereoselective transformations" *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.

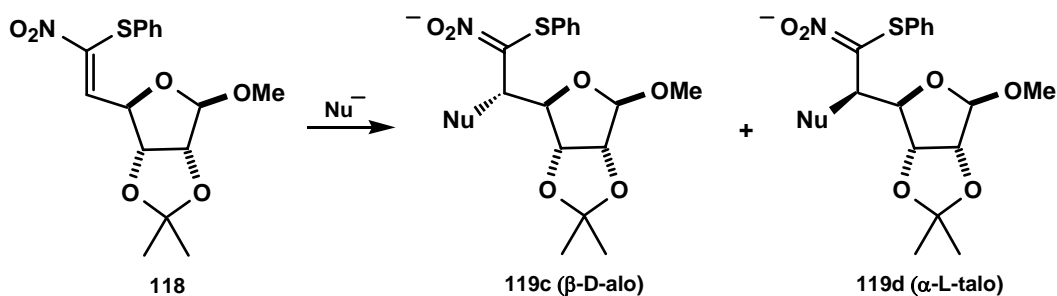
Se obtienen así dos posibles conformaciones **118a** y **118b**, que cumplen esta condición de ortogonalidad, de las cuales la conformación **118a** es energéticamente más favorable por motivos estéricos. Este conformero será el mayoritario en disolución y el ataque del nucleófilo se llevará a cabo por la cara menos impedida del doble enlace, produciendo así el estereoisómero mayoritario **119a**.



Esquema 31

En trabajos posteriores, Barret y colaboradores estudiaron la estereoquímica de los productos de adición de Michael de diversos nucleófilos sobre el mismo nitroalqueno **118**, observando que en algunos casos se invertía la estereoquímica del proceso (**Esquema 32**, pág. 79).¹³⁵ De nuevo el modelo de Felkin-Anh (**Esquema 31**) explicó la diastereoselectividad de la adición en aquellos casos en los que el estereoisómero mayoritario obtenido era el de estructura β-D-alofuranosa **119c**, independientemente del heteroátomo presente en el nucleófilo empleado (Me_3SiOK , MeONa , BnONa y $p\text{-TsNHK}$).

¹³⁵ Barret, A. G. M.; Weiper, P. D.; Dhanak, D.; Husa, R. K.; Lebold, A. "Stealth stereocontrol: stereochemical reversal of a Michael addition reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9828.

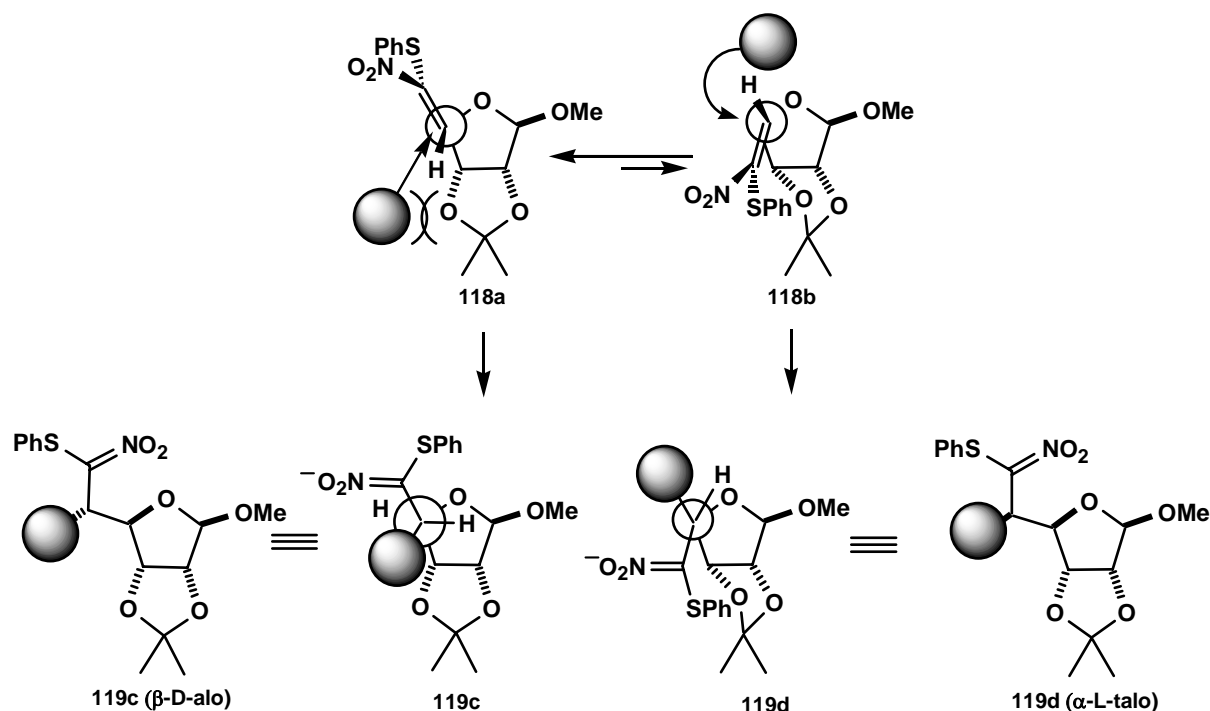


Nucleófilo	Rdto (%)	119c (β-D-alo) : 119d (α-L-talo) ¹
Me ₃ SiOK	94	>50:1
NaOMe	39	7:1
NaOBn	62	10:1
<i>p</i> -TsNHK	41	>15:1
Fthalimida K	83	1:15
Succinimida K	75	1: >15

¹ Determinado por RMN-¹H.

Esquema 32

Sin embargo, se encontró que la utilización de nucleófilos voluminosos (ftalimida y succidimida potásicas) invertían la estereoselectividad de la dición de Michael, obteniéndose ahora como estereoisómeros mayoritarios los de configuración α-L-talofuranosa **119d**. Esta inversión de estereoseletividad se explicó en base a problemas estéricos de aproximación de los nucleófilos voluminosos al doble enlace de la nitroolefina **118** (**Esquema 33**, pág. 80). En este esquema se puede observar que la aproximación de nucleófilos voluminosos al confórmero **118a** se ve desfavorecida debido a la presencia del ciclo furánico adyacente al centro de ataque nucleofílico. La aproximación del sustituyente voluminoso al doble enlace del rotámero **118b** (de mayor energía que **118a**) está menos impedida estéricamente, siendo en este caso la observada experimentalmente, pese a que contradiga la regla de Felkin-Anh.

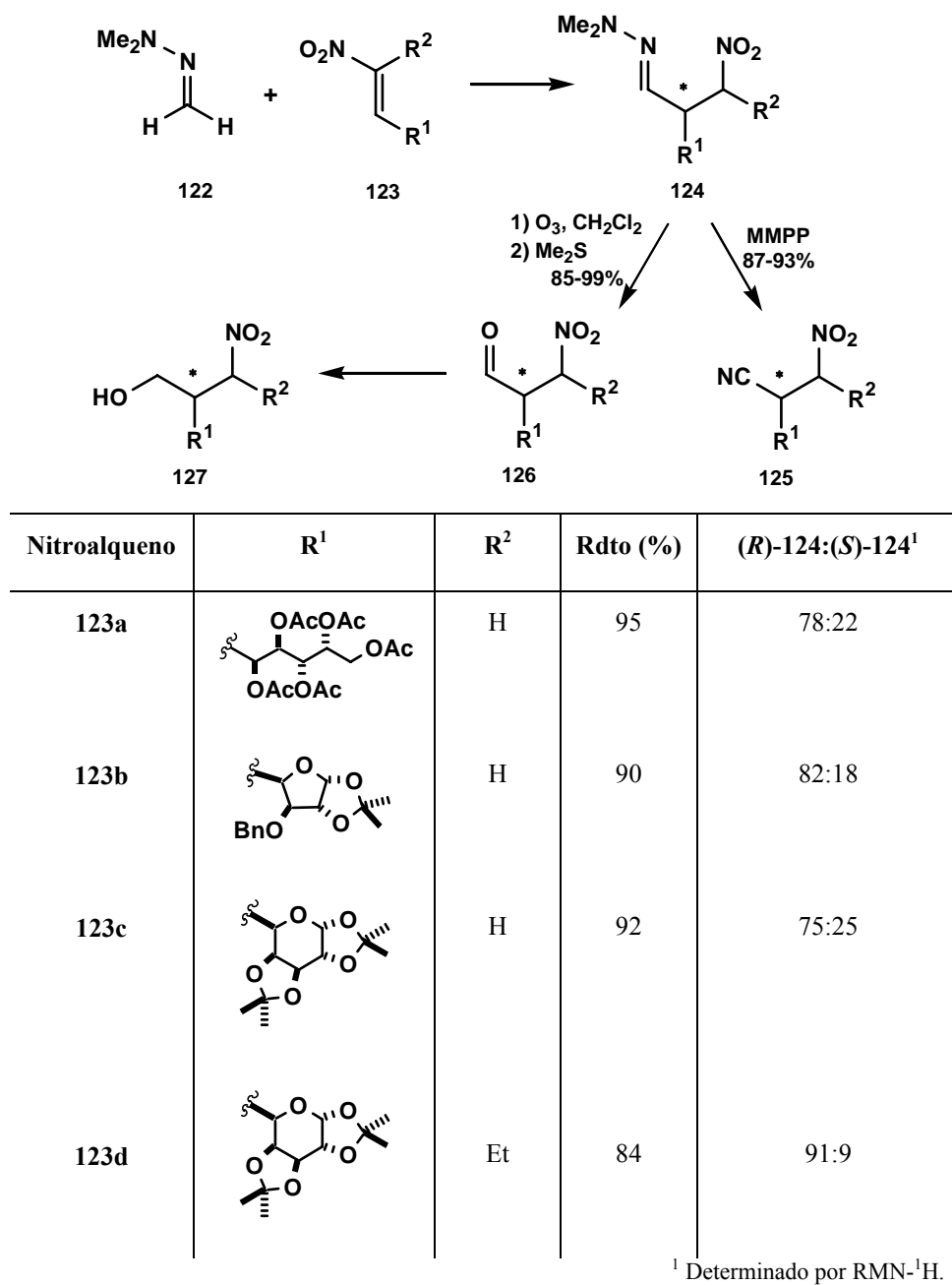


Esquema 33

Lassaletta y col. estudiaron la adición de Michael de dimetilhidrazonas **122**, derivadas del formaldehído, a nitroolefinas de hidratos de carbono **123a-d** (Esquema 34, pág. 81).¹³⁶ La reacción, que tiene lugar en condiciones suaves y neutras, se basa en la reactividad de la aza-enamina de la hidrazona, obteniéndose las β-nitrodimetilhidrazonas deseadas **124a-d** en buen rendimiento y con una elevada selectividad diastereofacial. El exceso diastereomérico fue determinado por RMN-¹H del crudo de los 1,4-aductos, y en todos los casos ambos epímeros se pudieron separar por cromatografía en columna. Las β-nitrodimetilhidrazonas **124a-d** obtenidas son interesantes moléculas polifuncionalizadas que se pueden utilizar como materiales de partida para sintetizar compuestos más complejos mediante diferentes transformaciones selectivas y controladas de los dos grupos carbonilo enmascarados. En un principio la liberación del aldehído se llevó a cabo mediante un proceso de ozonolisis, obteniéndose los β-nitroaldehídos **126** con buen rendimiento. Además la reducción de esos aldehídos con borohiruro sódico condujo a los nitroalcoholes **127**.

¹³⁶ (a) Lassaletta, J. -M.; Fernández, R. "Michael addition of formaldehyde dimethylhydrazone to nitroolefins. A new formyl anion equivalent" *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3691. (b) Lassaletta, J. -M.; Fernández, R.; Gasch, C.; Vázquez, J. "Formaldehyde dimethylhydrazone: A new neutral reagent for nucleophilic hydroformylation and hydrocyanation" *Tetrahedron* **1996**, 52, 9143.

Los análisis de RMN-¹H demostraron que los nitroaldehídos **126** obtenidos fueron diastereoméricamente puros, lo que confirmó que en el proceso de liberación del aldehído no tiene lugar una racemización del carbono C-2.

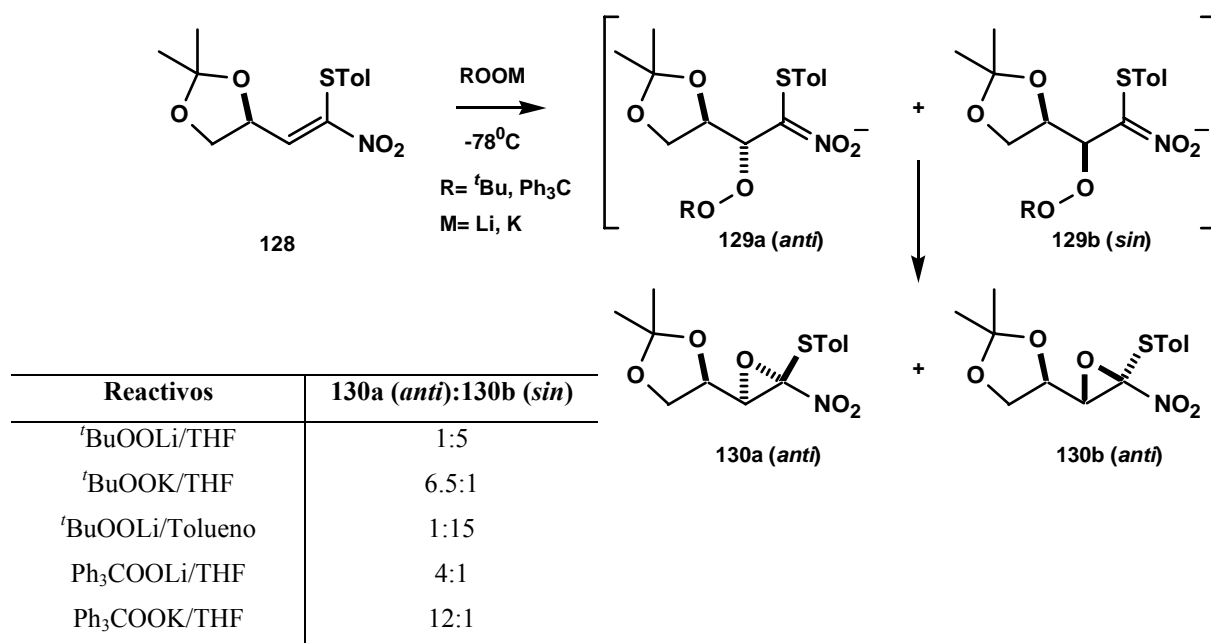


Esquema 34

Por otro lado, las β-nitrodimetilhidrazonas **124a-d** pueden convertirse en los correspondientes nitrilos **125** mediante una ruptura oxidativa con monoperoxisfitalato de

magnesio hexahidratado (MMPP). La reacción se completa en tiempos extremadamente cortos y los nitrilos **125** se obtienen en unos rendimientos casi cuantitativos. Mediante análisis de RMN se comprobó que, al igual que en el caso anterior, el proceso tiene lugar sin racemización.

En 1995 Jackson comunicó los resultados obtenidos en reacciones de epoxidación de nitroalquenos con peróxidos orgánicos.¹³⁷ Pese a que una reacción de epoxidación no puede ser considerada en principio como una reacción de Michael, cuando ésta se lleva a cabo sobre un nitroalqueno (**Esquema 35**), la unión del anión peroxidato para dar los intermedios **129** si cumple con las características de esta adición.

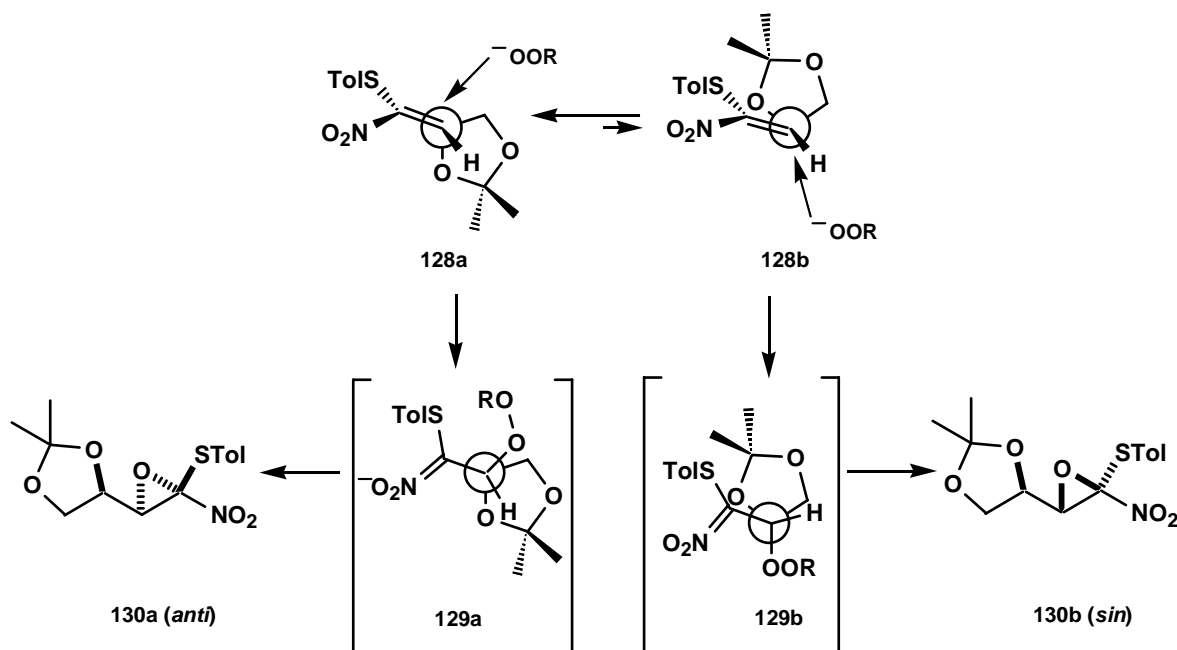


Esquema 35

Este **Esquema 35** pone de manifiesto como el uso de diferentes tipos de nucleófilos va acompañado de cambios en la estereoselectividad del proceso. El empleo de *terc*-butilperoxidato de litio o de potasio en THF conduce a estereoselectividades opuestas, lo que no puede justificarse en función de la voluminosidad del nucleófilo, como en casos anteriores (**Esquema 32**, pág. 79), ya que se trata del mismo nucleófilo, variando únicamente el contraión al que está unido.

¹³⁷ Jackson, R. F. W.; Palmer, N. J.; Wythes, M. J.; Clegg, W.; Elsegood M. R. J. "A new approach to the synthesis of β -hydroxy- α -amino acids using (arylthio)nitrooxiranes" *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6431.

En el **Esquema 36** puede observarse como el modelo de Felkin-Anh predice que el compuesto de adición **130a** (*anti*) será el mayoritario cuando no estén presentes factores adicionales a los contemplados por este modelo, dado que el conformero **128a** es el energéticamente más favorable.

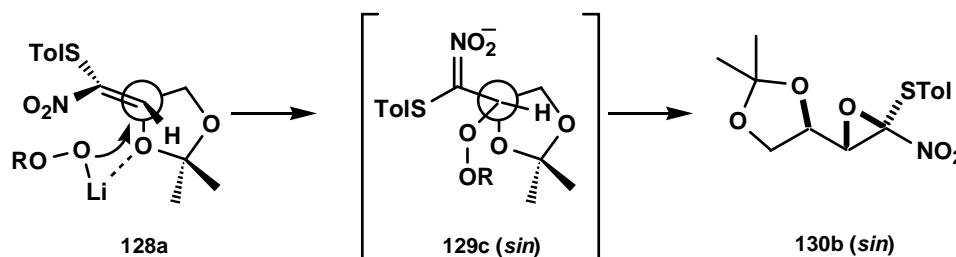


Esquema 36

Efectivamente, la aproximación de Felkin-Anh es la que se observa cuando se utiliza como nucleófilo el *tert*-butilperoxidato de potasio. Sin embargo, el comportamiento contrario observado cuando se emplea el *tert*-butilperoxidato de litio se explica porque en estos casos la coordinación del átomo de litio al átomo de oxígeno próximo al doble enlace carbono-carbono en la conformación Felkin-Anh más favorable (**128a**), favorece la aproximación del nucleófilo por la cara menos impedida del doble enlace. (**Esquema 37**, pág 84).

Este modelo de aproximación explica por qué en este caso la estereoselectividad del proceso de adición es la contraria a la predicha por la regla de Felkin-Anh. De acuerdo con este modelo, se observó que al llevar a cabo la reacción en tolueno en lugar de THF, la estereoselectividad se hizo tres veces mayor. Esto se justificó admitiendo que al emplear un disolvente menos polar, disminuyen las interacciones disolvente-reactivos, con el

consiguiente incremento de los efectos de coordinación entre los reactivos y el catión del nucleófilo, obteniéndose así como estereoisómero mayoritario el *sin*.



Esquema 37

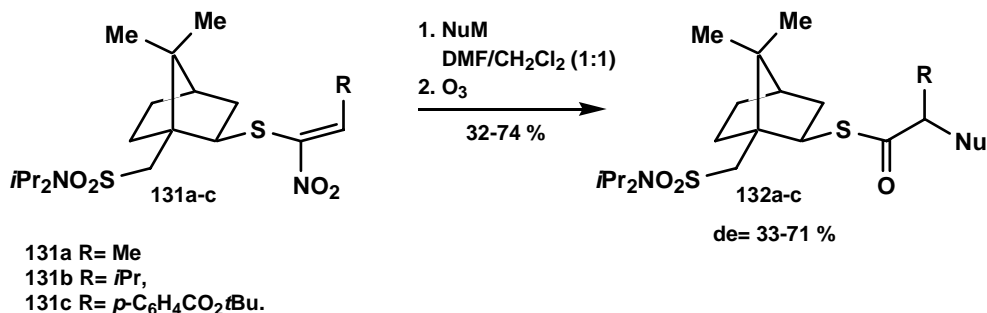
Por otra parte, se comprobó que durante la adición de trifenilmetilperoxidato de litio o de potasio a la nitroolefina **128**, el estereoisómero mayoritario fue siempre el **130a (anti)**, predicho por la regla de Felkin-Anh, aunque se observa un mayor exceso diastereomérico para la adición del derivado de potasio que para la del de litio. Esto puso de manifiesto que para nucleófilos suficientemente voluminosos, la coordinación del nucleófilo a través del átomo de litio es más difícil, por lo que la aproximación del nucleófilo tiene lugar mayoritariamente siguiendo las pautas del modelo de Felin-Anh.

Barret y col. también llevaron a cabo la adición de diferentes nucleófilos de nitrógeno y de oxígeno a los nitroalquenos **131a-c**, derivados del ácido (+)-canforsulfónico (Esquema 38, pág. 85).¹³⁸

La adición conjugada, seguida por ozonolisis del nitronato intermedio, dio lugar directamente a los aducto **132a-c** con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos.

Para estudiar el grado de diastereoselectividad obtenido en el proceso de adición conjugada a los nitroalquenos quirales **131a-c**, se utilizaron tres nucleófilos representativos (ftalimida potásica, *p*-toluensulfonamida potásica y metóxido sódico) y los resultados obtenidos se recogen en la **Tabla 2** (pág. 85).

¹³⁸ Barret, A. G. M.; Braddock, D. C.; Christian, P. W. N.; Pilipauskas, D.; Whitte, A. J. P.; Willians, D. J. "Diastereoselective conjugate addition to (+)-camphorsulfonic acid derived nitroalkenes: Synthesis of *R*-hydroxy and *R*-Amino Acids" *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5818.



Esquema 38

entrada	nitroalqueno	nucleófilo	disolvente	Rdto (%)	T (°C)	de ¹
1	131a	Fthalimida K	DMF:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	65	-45	0
2	131a	<i>p</i> -TsNHK	DMF:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	72	0	33
3	131a	NaOMe	DMF:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	32	-35	51
4	131b	Fthalimida K	DMF	60	0	33
5	131b	Fthalimida K	DMF	58	-20	43
6	131b	Fthalimida K	DMF:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	61	-40	71
7	131b	<i>p</i> -TsNHK	DMF	60	0	52
8	131b	<i>p</i> -TsNHK	DMF:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	71	0	50
9	131c	KOTMS	DMF:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	74	-20	40

¹ Determinado por RMN-¹H.

Tabla 2

La reacción de adición de ftalimida potásica al nitroalqueno **131b** se llevó a cabo en DMF a 0 °C, observándose que el nitroalqueno de partida se consumía completamente al cabo de 1 h, obteniéndose después de una ozonólisis a -78 °C el tioéster (**2R**)-**132b** con un 33% de exceso diastereomérico (Tabla 2, entrada 4). La diastereoselectividad se mejoró disminuyendo la temperatura de reacción a -20 °C, obteniéndose ahora el compuesto final con un 43% de exceso diastereomérico (Tabla 2, entrada 5). Sin embargo, la baja solubilidad de los compuestos impidió disminuir más la temperatura de reacción. Este problema se solucionó usando una mezcla de disolventes DMF:CH₂Cl₂ en una relación 1:1, lo que permitió llevar a cabo la adición a -40 °C y obtener así el tioéster (**2R**)-**132b** con un 71% de exceso diastereomérico (Tabla 2, entrada 6).

El resto de nucleófilos estudiados también dieron de moderados a buenos niveles de diastereoselectividad en los procesos de adición a los nitroalquenos quirales **131a** (Tabla 2, entradas 2-3) y **131b** (Tabla 2, entradas 7-8). En la reacción de adición de ftalimida potásica

al derivado **131a** (Tabla 2, entrada 1), sin embargo, se obtuvo una mezcla 1:1 de epímeros, debido posiblemente a que tiene lugar una rápida epimerización. El nitroalqueno **131c** no reacciona con ninguno de los tres nucleófilos mencionados, probablemente debido a su baja reactividad. Sin embargo, con nucleófilos más reactivos, como el trimetilsilanolato de potasio, da lugar, después de una reacción de ozonólisis, al aducto **132c** con un 74% de rendimiento (Tabla 2, entrada 9).

En todos los casos, el isómero mayoritario fue el (*R*)-**132**, resultado del ataque del nucleófilo por la cara *re* del nitroalqueno (Figura 52). Esto se demostró mediante experimentos de rayos-X y mediante la preparación de tioésteres de configuración absoluta conocida y correlación con la mezcla diastereomérica de productos obtenidos (*R*)-**132** y (*S*)-**132**.

Las conclusiones obtenidas se compararon con los resultados observados en los trabajos de Oppolzer,¹³⁹ quién consiguió diastereoselectividades excelentes cuando usó auxiliares similares.

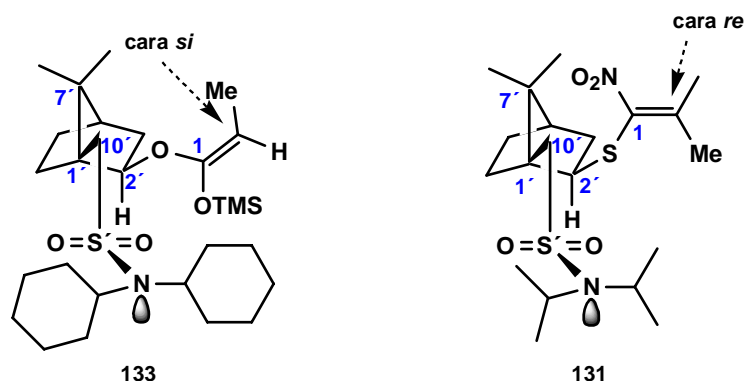


Figura 52

En los estudios de Oppolzer hay dos características claves que racionalizan la preferencia del nucleófilo por una de las dos caras del alqueno. En derivados tales como el alqueno **133** (Figura 52), el ángulo de torsión C7'-C1'-C10'-S' es próximo a 180 °C y como consecuencia de la conjugación de la sulfonamida, el par de electrones sobre el átomo de nitrógeno

¹³⁹ (a) Oppolzer, W. "Camphor derivatives as chiral auxiliaries in asymmetric synthesis" *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969. (b) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. "Asymmetric diels-alder reactions: facile preparation and structure of sulfonamido-isobornyl acrylates" *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5885.

diseciona el ángulo O-S'-O. Adicionalmente, existe una disposición *sin*-periplanar de los enlaces C1-OSi y C2'-H, lo que coloca el anillo de ciclohexilo directamente sobre la cara-*re* del doble enlace. Las estructuras de rayos-X de los derivados **131a** y **131b** indicaron que estos nitroalquenos también presentan una disposición *anti*-periplanar de los enlaces C10'-S' y C1'-C7' con el par de electrones del átomo de nitrógeno, diseccionando el ángulo O-S'-O. Sin embargo, el enlace C1-NO₂ está rotado 118° en **131a** y 108° en **131b** con respecto al enlace C2'-H, obteniéndose así una protección menor de la cara-*si* del nitroalqueno. Esto hecho explica los moderados niveles de diastereoselectividad obtenidos en estos sistemas.

En cualquier caso, de acuerdo con los resultados obtenidos, es evidente que en la conformación reactiva de la molécula la cara-*re* del nitroalqueno es la que está menos protegida, dando lugar a que predomine el epímero *R* en la mezcla de productos.

En resumen, con esta serie de interesantes ejemplos hemos visto como se puede predecir y controlar la estereoselectividad en reacciones de adición de Michael sobre nitroolefinas, en función de la naturaleza de la nitroolefina, del nucleófilo o del medio de reacción empleado. Estas variables dan una mayor versatilidad a una reacción con un amplio rango de uso en síntesis orgánica.

1.5.- Antecedentes de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados.

1.5.1.- Los β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados.

Las novedosas e interesantes propiedades de plegados de los homopolímeros del ácido *trans*-2-aminociclopentanocarboxílico encontradas por Gellman,¹⁴⁰ que han sido expuestas previamente (pág. 37), así como las propiedades de plegado del ácido *cis*-2-aminociclopentanocarboxílico recientemente descritas por Fülöp,¹⁴¹ inducen a pensar que la presencia de sustituyentes adicionales en las posiciones libres del anillo ciclopentánico podrían ser un elemento adicional de modulación del plegado que todavía no ha sido explorado y que pueden acrecentar todavía más el interés en este tipo de aminoácidos ciclopentanocarboxílicos, al abrir la posibilidad de aparición de nuevas modalidades de plegado.¹⁴² Por ello, sería altamente deseable sintetizar una amplia gama de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos con una amplia variedad de sustituyentes, que permitan modular su plegado. Ahora bien, el uso de estos tipos de residuos cíclicos altamente sustituidos ha estado limitado hasta la actualidad, debido a que las escasísimas síntesis ensayadas para estos β -aminoácidos son largas y tediosas, y no han permitido introducir cadenas laterales en todas las posiciones de los anillos de cinco eslabones.¹⁴³

¹⁴⁰ Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. "New helical foldamers: heterogeneous backbones with 1:2 and 2:1 α : β -amino acid residue patterns" *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4538. (b) Huck, B. R.; Gellman, S. H. "Synthesis of 2,2-disubstituted pyrrolidine-4-carboxylic acid derivatives and their incorporation into β -peptide oligomers" *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3353. (c) Murray, J. K.; Farooqi, B.; Sadowsky, J. D.; Scalf, M.; Freund, W. A.; Smith, L. M.; Chen, J.; Gellman, S. H. "Efficient synthesis of a β -peptide combinatorial library with microwave irradiation" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13271. (d) Peelen, T. J.; Chi, Y.; English, E. P.; Gellman, S. H. "Synthesis of 4,4-disubstituted 2-aminocyclopentanecarboxylic acid derivatives and their incorporation into 12-helical β -peptides" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4111. (e) Hayen, A.; Schmitt, M. A.; Ngassa, F. N. Thomasson, K. A.; Gellman, S. H. "Two helical conformations from a single foldamer backbone: "Split Personality" in short α , β -peptides" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 505.

¹⁴¹ Martinek, T. A.; Tóth, G. K.; Vass, E.; Hollósi, M.; Fülöp F. "cis-2-Aminocyclopentanecarboxylic acid oligomers adopt a sheetlike structure: switch from helix to nonpolar strand " *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1718.

¹⁴² Barker, S. F.; Angus, D.; Taillefumier, C.; Probert, M. R.; Watkin, D. J.; Watterson, M. P.; Claridge, T. D. W.; Hungerford, N. L.; Fleet, G. W. J. "cis- and trans-3-azido-oxetane-2-carboxylate scaffolds: hexamers of oxetane cis- β -amino acids" *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4247.

¹⁴³ Park, J.-S.; Lee, H.-S.; Lai, J. R.; Kim, B. M.; Gellman, S. H. "Accommodation of α -substituted residues in the β -peptide 12-helix: Expanding the range of substitution patterns available to a foldamer scaffold" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8539.

Ello también ha dificultado, por ejemplo, la preparación de β -péptidos solubles en agua, problema que Gellman ha resuelto de forma parcialmente satisfactoria, introduciendo grupos amino adicionales o sustituyentes polares en los anillos de ciclopentano (compuestos **134**, **135** y **136** de la Figura 53).¹⁴⁴

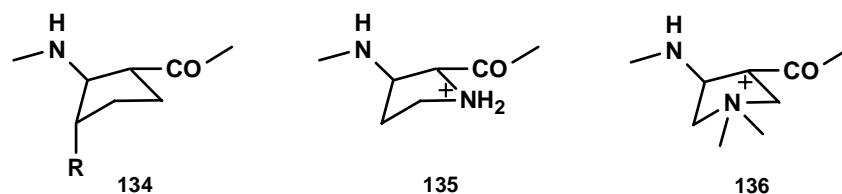


Figura 53

Ello constituye, pues, una seria limitación para poder disponer de una quimioteca de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos suficientemente amplia para el diseño racional de péptidos, para su aplicación como fármacos y catalizadores. Esta falta de quimiodiversidad es también una de las razones que dificulta avanzar en el desarrollo de β -péptidos con estructura terciaria.

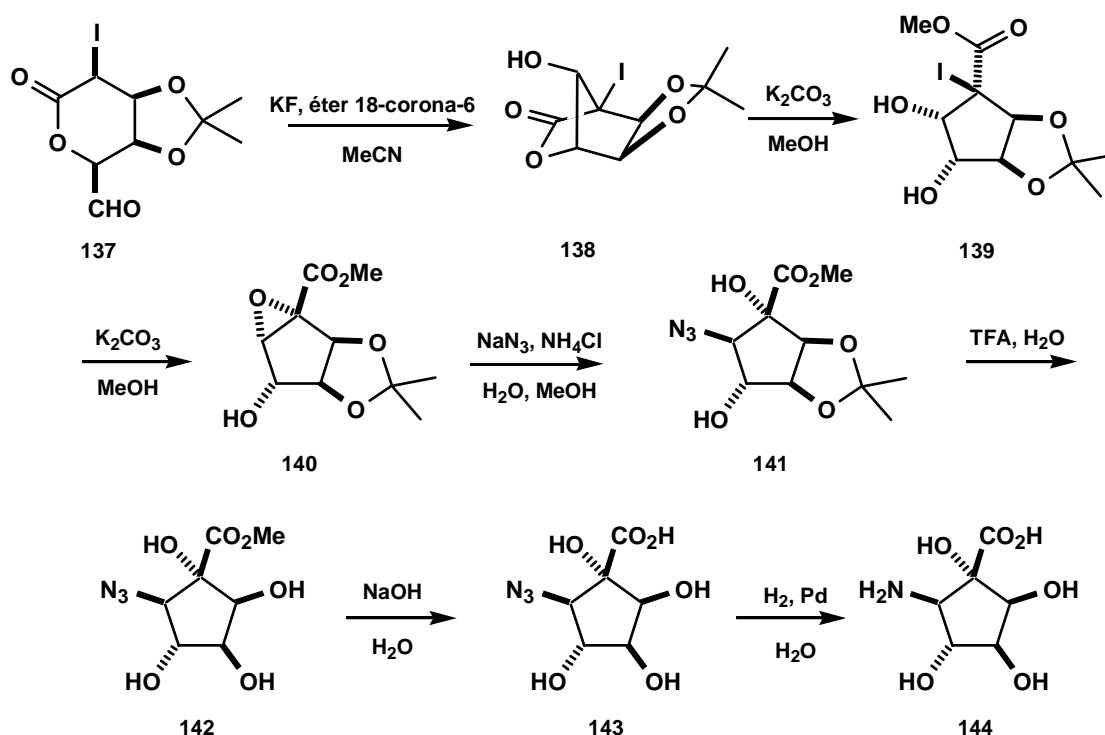
La primera síntesis de un β -aminoácido ciclopentanocarboxílico polihidroxilado fue descrita por el Prof. Fleet en 1993, dentro de una línea de trabajo consistente en la preparación de compuestos carbocíclicos altamente funcionalizados a partir de azúcares (Esquema 39, pág. 90).¹⁴⁵

La reacción del yodoaldehído **137** con fluoruro potásico en acetonitrilo, en presencia de éter 18-corona-6, condujo a la biciclolactona **138**. La apertura del anillo de esta biciclolactona se llevó a cabo con carbonato potásico en methanol, obteniéndose el yododiol **139** que, en las mismas condiciones de reacción, se transformó en el epóxido **140**.

¹⁴⁴ (a) Wang, X.; Espinosa, J. F.; Gellman S. H. "12-Helix formation in aqueous solution with short β -peptides containing pyrrolidine-based residues" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4821 (b) Apella, D. H.; LePlae, P. R.; Raguse, T. L.; Gellman, S. H. "(R,R,R)-2,5-Diaminocyclohexanecarboxylic acid, a building block for water-soluble, helix-forming β -peptides" *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4766.

¹⁴⁵ Elliott, R. P.; Hui, A.; Fairbanks, A. J.; Nash, R. J.; Winchester, B. G.; Way, G.; Smith, C.; Lamont, R. B.; Storer, R.; Fleet, G. W. J. "Highly substituted cis- β -cyclopentane amino acids: An approach to the synthesis of trehazolin analogues" *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7949.

El tratamiento de este epóxido con azida sódica en metanol, en presencia de cloruro amónico, dio lugar al β -azidoéster **141**, que presenta un elevado potencial como intermedio para la preparación de un amplio rango de compuestos altamente funcionalizados. La hidrólisis del grupo isopropilideno del derivado **141** con ácido trifluoroacético, permitió obtener el compuesto **142**, que se trató a continuación con hidróxido sódico, obteniéndose el ácido **143**. Finalmente, la reducción del grupo azida mediante hidrogenación catalítica condujo al β -aminoácido ciclopentanocarboxílico **144**.

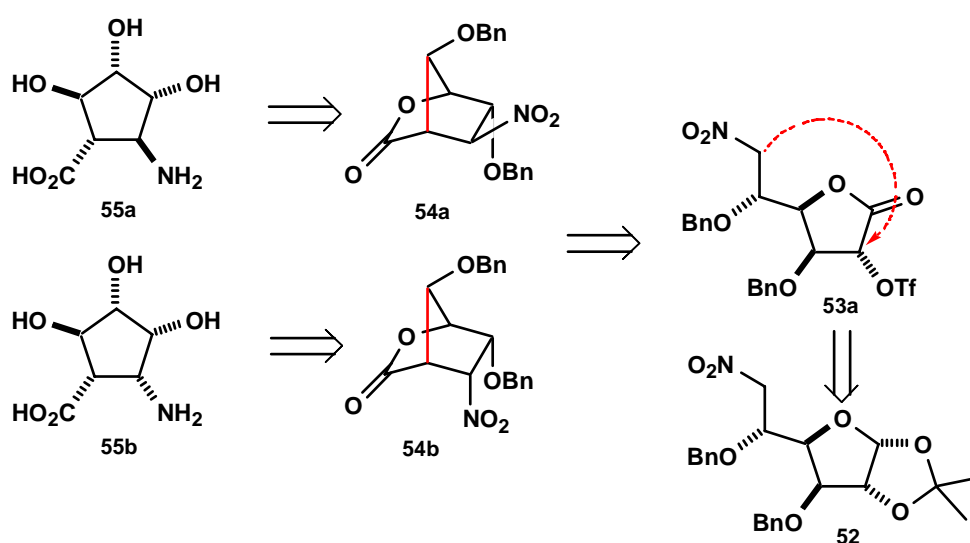


Esquema 39

Se trata de una ruta de alcance limitado, que conduce necesariamente a β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados ramificados en la posición α .

Nuestro grupo de investigación decidió abordar la problemática de la síntesis general de estos β -aminoácidos mediante una estrategia basada en nitrozúcares, que presenta *a priori* la gran ventaja de permitir combinar la capacidad de los azúcares de crear quimiodiversidad con la capacidad de los nitrocompuestos para formar enlaces carbono-carbono previamente a la transformación del grupo nitro en una amplia diversidad de grupos funcionales, incluida su reducción a amino, que en nuestro caso permitió generar la funcionalidad amino de los aminoácidos (Esquema 40, pág 91).

La estrategia de síntesis diseñada para el caso de la D-glucosa, implicaba transformar su nitroderivado **52** en el compuesto **53a** con un grupo saliente triflato en la posición contigua al grupo carbonilo. Una reacción de alquilación intramolecular del nitronato de la 2-O-trifluorometanosulfonyl-D-glucono-1,4-lactona **53a** debería conducir a lactonas bicíclicas epiméricas **54a** y **54b**, al ir acompañada la ciclación de la creación de un centro estereogénico –el portador del grupo nitro-. Finalmente, estas dos lactonas conducirían respectivamente a los β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados **55a** y **55b**, con disposición *trans* y *cis* de la funcionalidad aminoácido, respectivamente.



Esquema 40

Cuando se diseñó esta ruta, ya se tuvo presente que no permitiría sintetizar de manera directa los 32 β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados posibles, dado que solo es aplicable a las ocho hexosas que cumplen los requisitos estereoquímicos exigidos por la etapa clave de ciclación intramolecular de nitronatos. Estas ocho hexosas, indicadas a continuación, son la D-glucosa, la D-idosa, la D-alosa, la D-talosa y las correspondientes cuatro hexosas de la serie L- (**Figura 54**, pág. 92).

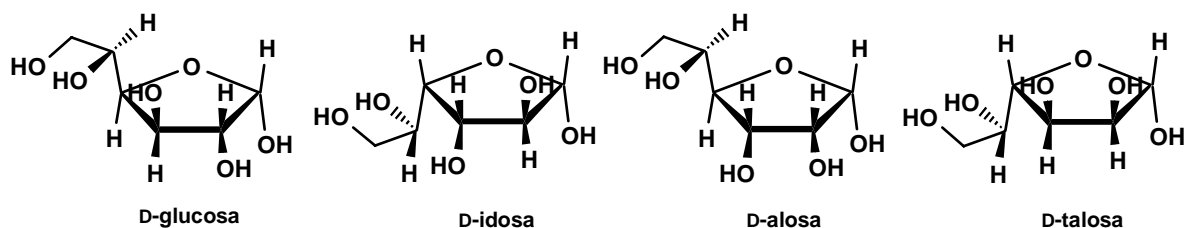
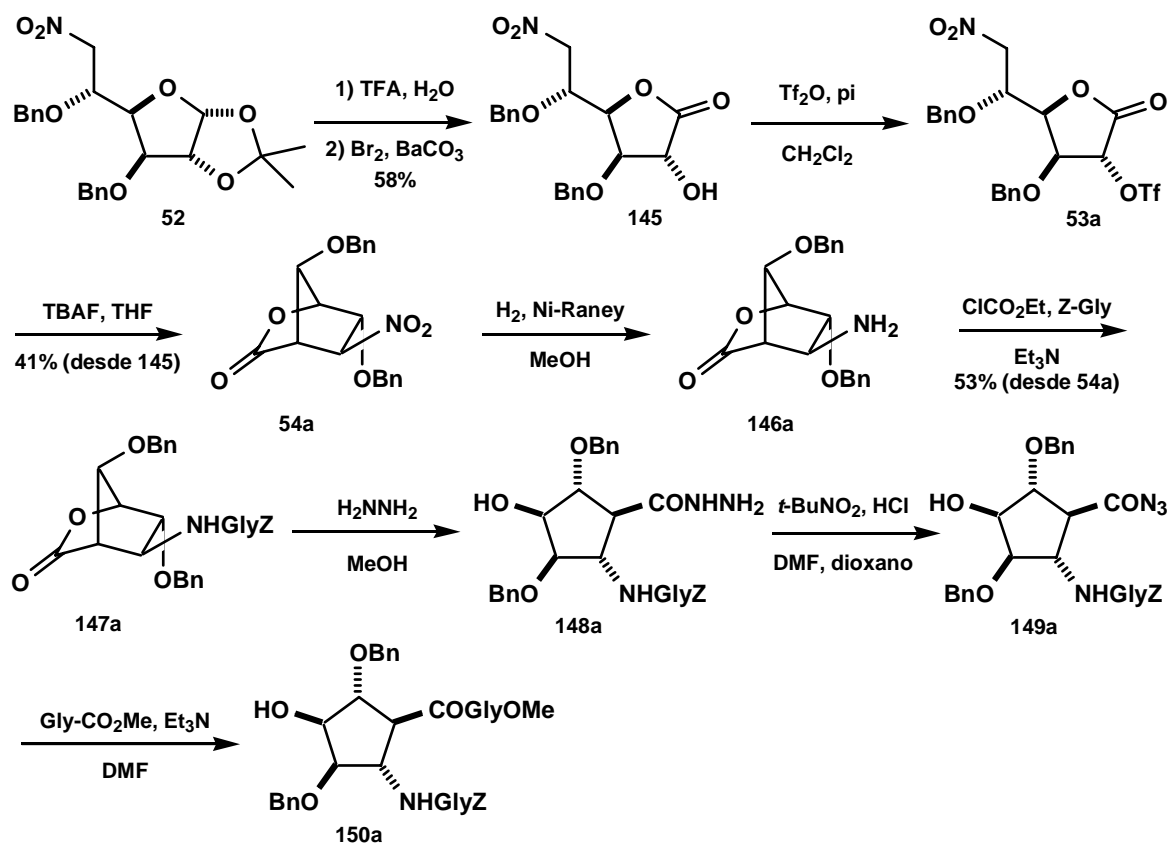


Figura 54

El desarrollo del plan de síntesis del **Esquema 40** (pág. 91) condujo a resultados altamente satisfactorios, que permitieron desarrollar la primera síntesis de un β -aminoácido ciclopentanocarboxílico polihidroxilado a partir de la D-glucosa, procediendo como se indica en el **Esquema 41**.¹⁴⁶



Esquema 41

¹⁴⁶ Tesis doctoral de González Soengas Raquel "Nuevas estrategias de síntesis de α -, β -, γ -aminoácidos polihidroxilados y compuestos relacionados: Reacción de Henry, alquilación intramolecular y heteroanulación de monosacáridos" Santiago de Compostela, 2003.

La reacción del nitroderivado **52** de la D-glucosa con ácido trifluoracético y agua, seguida de la oxidación de la posición anomérica con bromo y carbonato de bario, condujo a la lactona **145**, cuya reacción con anhídrido triflico en piridina proporcionó la correspondiente 2-*O*-tri-fluorometanosulfonil-D-glucono-1,4-lactona **53a**, que al ser tratada con TBAF en THF dio lugar fácilmente al desplazamiento intramolecular del grupo triflato por parte del carbanión en alfa al grupo nitro, rindiendo ello la nitrolactona bicíclica **54a**. La reducción subsiguiente del grupo nitro de **54a** mediante hidrogenación catalítica con Niquel-Raney permitió obtener el aminoderivado **146a** deseado.

Cabe destacar que la reacción de *C*-alquilación intramolecular condujo de forma estereoselectiva a una sola de las dos posibles biciclolactonas indicadas en el **Esquema 40** (pág. 91), la **54a**, que es la de mayor estabilidad termodinámica. Este hecho aumenta significativamente la estereoselectividad del proceso, al conducir a un único β -aminoácido ciclopentanocarboxílico.

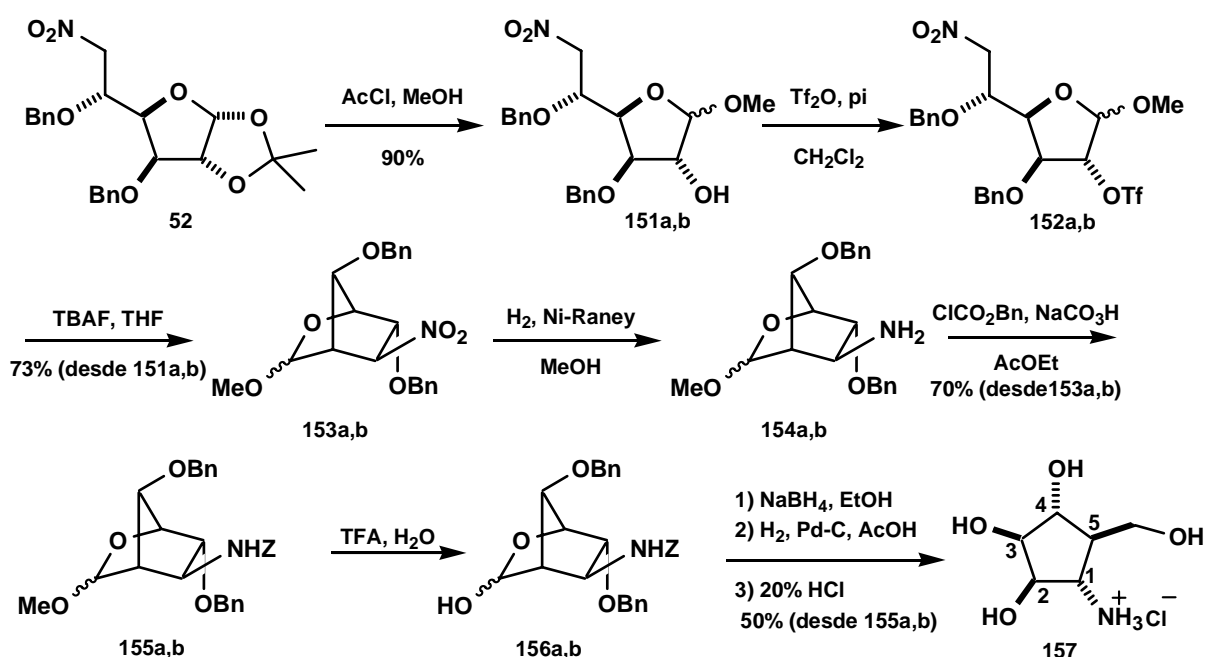
Dado que **54a** es la lactona de un β -aminoácido ciclopentanocarboxílico polihidroxilado, se usó directamente este compuesto para estudiar la incorporación de este tipo de aminoácidos en péptidos. Para ello, el compuesto **146a** se sometió directamente a condiciones de acoplamiento peptídico con cloroformiato de etilo, trietilamina y benciloxycarbonilglicina, dando el dipéptido **147a** esperado. El tratamiento de **147a** con hidracina en metanol dio el derivado **148a**. Haciendo reaccionar a continuación, este compuesto directamente con nitrito de *terc*-butilo y HCl, se obtuvo la acilacida **149a** que por su inestabilidad se trató directamente con metoxycarbonilglicina y trietilamina, proporcionando ello el tripéptido **150a**.

Una pequeña modificación de esta ruta permitió obtener la ciclopentilamina polihidroxilada **157** (**Esquema 42**, pág. 94).¹⁴⁷

La reacción de la 6-nitro-D-glucofuranosa **52** con cloruro de acetilo en metanol proporcionó en un 90% de rendimiento los metil-D-glucofuranósidos **151a,b** como una mezcla epimérica, en una relación 1:1. El grupo hiroxilo en C-2 de **151a,b** se convirtió en un grupo saliente triflato por reacción con anhídrido triflico y piridina. El tratamiento de la mezcla resultante de los compuestos **152a,b** con TBAF rindió los biciclos **153a,b**, cuya hidrogenación catalítica usando Nickel-Raney dio las aminas **154a,b**, que se trataron directamente con clorofomiato de bencilo y carbonato sódico para obtener los

¹⁴⁷ Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. "Stereocontrolled transformation of nitrohexofuranoses into cyclopentylamines via 2-oxabicyclo[2.2.1]heptanes: Incorporation of polyhydroxylated carbocyclic β -amino acids into peptides" *Org. Lett.* **2003**, 5, 1423.

bicicloderivados **155a,b**. La hidrólisis subsiguiente de estos compuestos con ácido trifluoroacético seguida de la reducción con NaBH_4 del grupo carbonilo implícito de los hemiacetales bicíclicos **156a,b** resultantes, dio lugar a la formación de un ciclopentano polisustituido que se transformó directamente en el aminocarboazúcar **157** por eliminación de los grupos protectores bencilo y benciloxycarbonilo mediante hidrogenación catalítica y adición subsiguiente de ácido clorhídrico.



Esquema 42

En definitiva, el grupo de investigación desarrolló una nueva estrategia para la transformación de nitroazúcares en carboazúcares que permitió llevar a cabo la primera síntesis total de un β -aminoácido ciclopentanocarboxílico polihidroxilado con total control estereoquímico, así como su incorporación en péptidos.

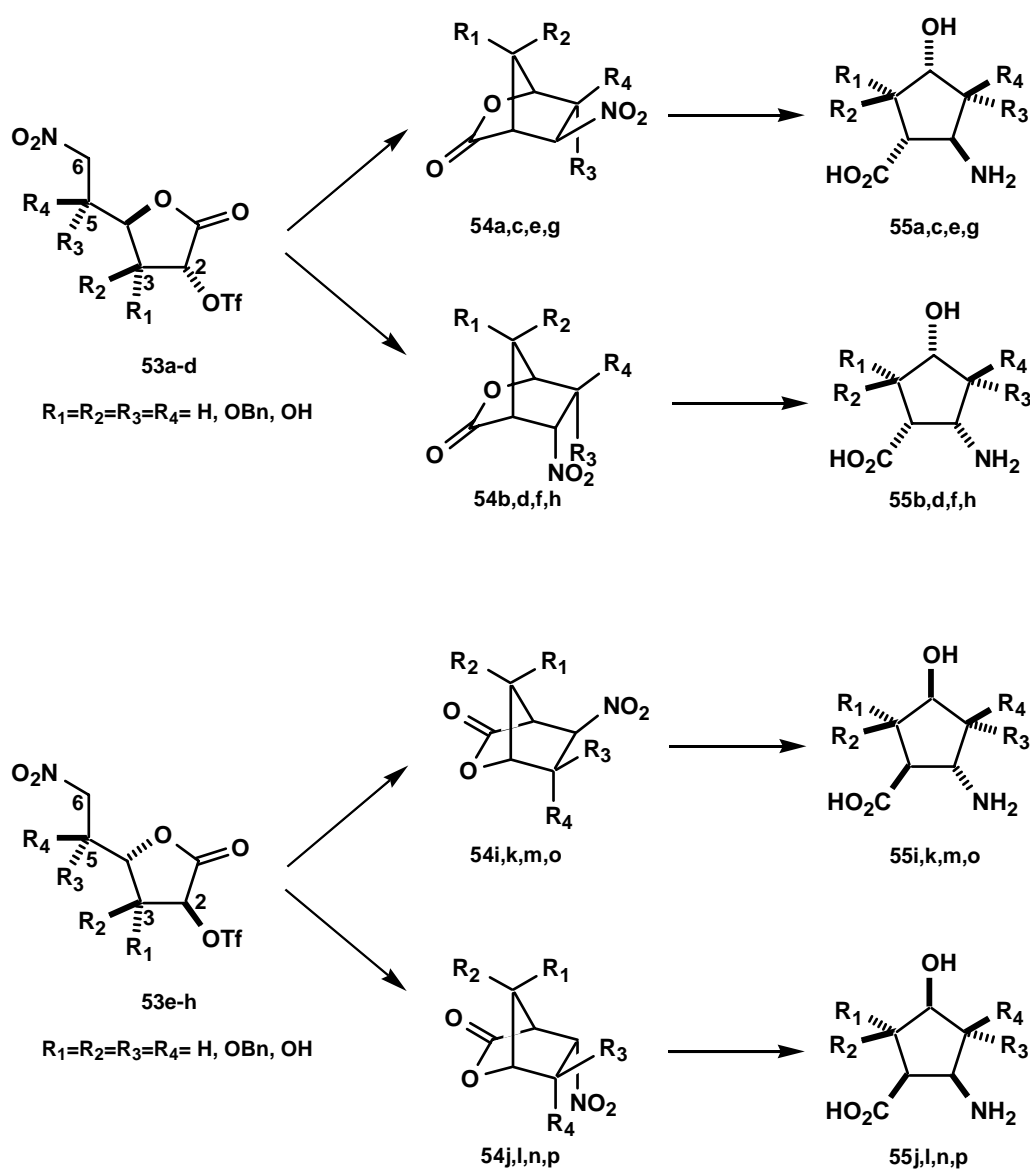
La alquilación intramolecular de los nitronatos de los metil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-D-glucofuranósidos **152a,b** implicada en esta transformación también proporcionó una nueva ruta de preparación del poderoso inhibidor de glicosidasas **157**.

A nosotros se nos encomendó como tesis doctoral proseguir estos trabajos, extendiendo esta metodología sintética a otras hexosas, como se indica en la parte que sigue de esta memoria de tesis doctoral.

2.- Objetivos

El presente trabajo forma parte de un proyecto más amplio, cuyo objetivo es la síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados a partir de hexosas.

Como se ha indicado, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la primera transformación de una hexosa, la D-glucosa, en un β -aminoácido ciclopentanocarboxílico polihidroxilado, mediante una estrategia de alquilación intramolecular de nitronatos expuesta en el capítulo previo (pág. 91).



Esquema 43

Se ha indicado también previamente (pág. 92) que esta estrategia sintética de alquilación intramolecular solo es aplicable a aquellas 6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-hexono-1,4-lactonas con la estructura genérica **53** (**Esquema 43**, pág. 97) que cumplen los requerimientos estereoquímicos de dicho proceso: la cadena de nitroetileno de la posición C-4 del producto de partida está en *trans* con respecto al hidroxilo de la posición C-2.

Cada uno de los derivados **53** puede *a priori* conducir a las biciclonitrolactonas **54** correspondientes, que darían lugar a los β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados **55**.

Por lo tanto, se trata de una estrategia de un alcance limitado, toda vez que solo es aplicable a las ocho hexosas que tienen los mencionados requerimientos estereoquímicos exigidos por sus derivados **53** (D-glucosa, la D-idosa, la D-alosa y la D-talosa y las correspondientes cuatro hexosas de la serie L-). Por consiguiente, solo podrían prepararse de esta manera dieciséis de los treinta y dos β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados, que son aquellos que están implícitos bajo las estructuras **55**.

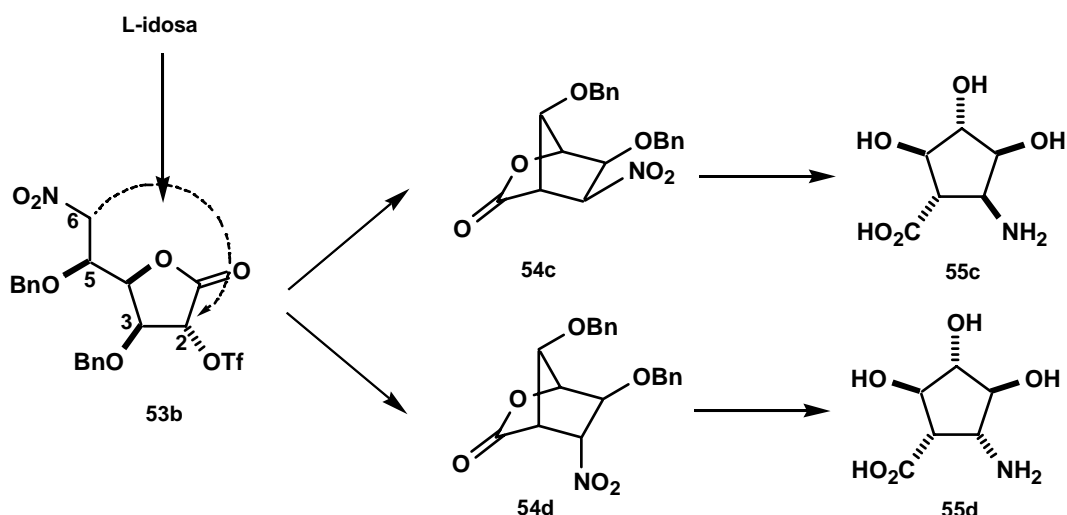
El primer caso estudiado, el de la D-glucosa (previamente mencionado en la pág. 91), condujo a uno solo de los dos β -aminoácidos esperados (**55a**, $R_2=R_3=OH$, $R_1=R_4=H$). Ello, de confirmarse también para las restantes hexosas de este panel previo, supondría un alcance todavía más limitado, pero como alternativa conllevaría la ventaja evidente de permitir sintetizar enantioselectivamente β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados.

1º Objetivo:

La presente tesis doctoral tiene por objeto iniciar estudios de comprobación de las potencialidades y limitaciones de esta estrategia sintética, retomando el caso de la L-idosa,¹⁴⁸ por tratarse de una hexosa que se prepara fácilmente a partir de la D-glucosa.

Se trata de estudiar de manera rigurosa la ruta sintética cuyos aspectos más generales están recogidos en el **Esquema 44** (pág. 99).

¹⁴⁸ Soengas, R. G.; Pampín, M. B.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. "Stereocontrolled transformation of nitrohexofuranoses into cyclopentylamines via 2-oxabicyclo[2.2.1]heptanes. Part 2: Synthesis of (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihydroxy-2-aminocyclopentanecarboxylic acid" *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**, *16*, 205.



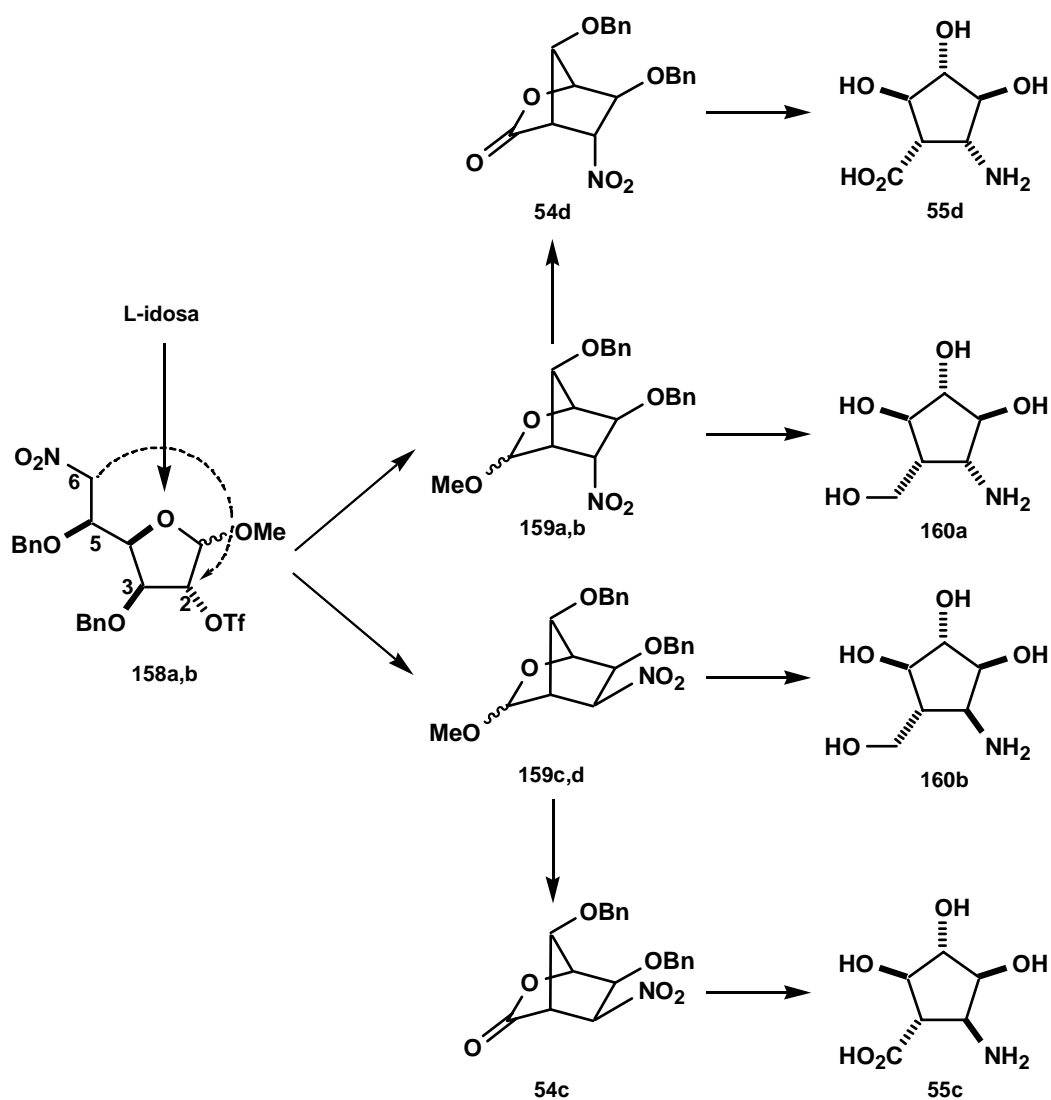
Esquema 44

A partir del derivado **53b** de la L-idosa, podrían derivarse los β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos **55c** y **55d**, aunque si la ruta sintética funciona de manera similar al caso de la D-glucosa, la ciclación intramolecular del nitronato de **53b** debería conducir a la biciclolactona de mayor estabilidad termodinámica, la **54d**. En este caso, por consiguiente, se obtendría el β -aminoácido ciclopentanocarboxílico trihidroxilado **55d**, que sería el primer β -aminoácido *cis* de estas características descrito en la bibliografía.

2º Objetivo:

Se fijó como segundo objetivo estudiar la variante sintética de esta ruta recogida en el **Esquema 45** (pág. 100), que consiste en ensayar la ciclación intramolecular de nitronatos sobre los metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos **158a,b**.

Si el paso clave de esta variante sintética, la ciclación intramolecular de los nitronatos de **158a,b**, sigue rigiéndose por criterios de estabilidad termodinámica de los derivados bicíclicos a las que podría dar lugar, se debería obtener nuevamente de manera exclusiva el β -aminoácido **55d**, presentando esta aproximación sintética la ventaja adicional de que los biciclodervados **159a,b** también puede dar acceso al aminociclopentano **160a**, un inhibidor de glicosidasas bien conocido.



Esquema 45

El interés en estudiar esta ruta consiste en establecer si la naturaleza carbonílica o glicosídica del átomo de carbono de la posición anomérica puede influir en la eficiencia de la ciclación intramolecular y consiguientemente afectar al rendimiento de la ruta.

Por ello, se ensayará en primer lugar la ciclación intramolecular con la mezcla de anómeros **158a,b**. En un segundo experimento, se estudiará la ciclación independiente de ambos anómeros **158a** y **158b** con objeto de establecer como afecta la disposición α o β del sustituyente metoxilo de la posición anomérica a la reacción de C-alkilación intramolecular.

3º Objetivo:

Como una aplicación práctica de estos estudios, se ha fijado como tercer objetivo sintetizar el péptido **163**, un nuevo peptidomimético de la morficeptina (**161**) y análogo al **162** (derivado de la cispentacina, que presenta importantes propiedades analgésicas), que al incorporar el β -aminoácido ciclopentanocarboxílico trihidroxilado **55d** a preparar tiene, en relación con el peptidomimético **162**, el elemento estructural diferenciador de incluir tres grupos hidroxilo en el anillo ciclopentánico, lo que puede afectar favorablemente a su solubilidad y consiguientemente tener una mejor biodisponibilidad que su análogo no hidroxilado (**Figura 55**).

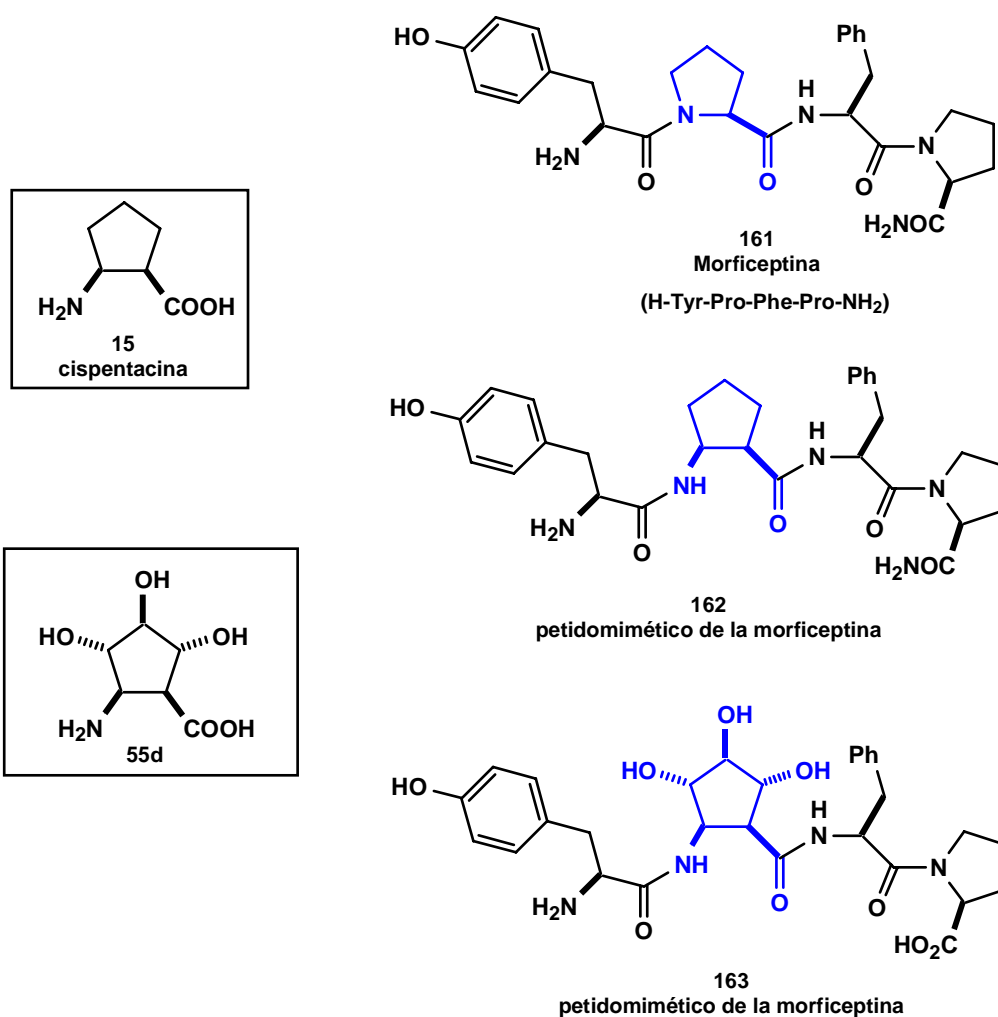


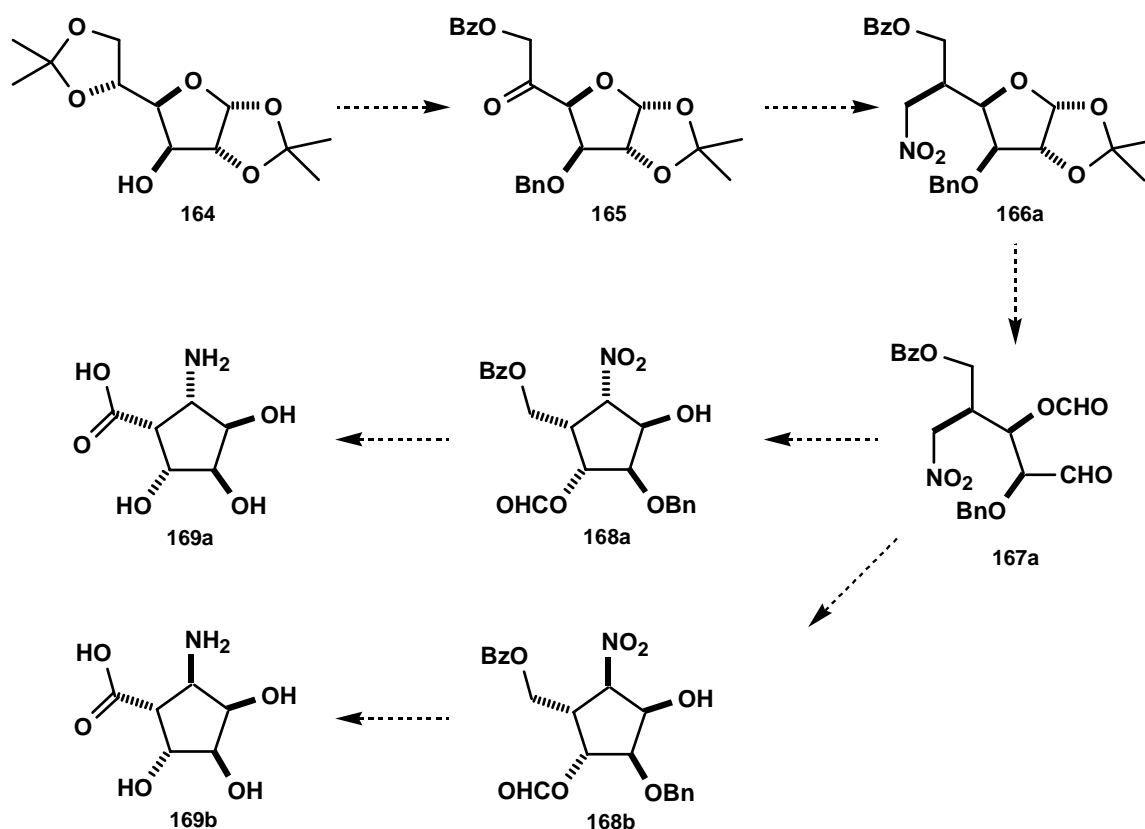
Figura 55

Se comprobará este elemento diferenciador entre ambos peptidomiméticos y se llevarán a cabo estudios farmacológicos que permitan establecer si este nuevo peptidomimético **163** mejora las propiedades analgésicas del peptidomimético previo **162**.

4º Objetivo.

Finalmente, nuestro cuarto objetivo corresponde al inicio de los estudios sobre la síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados que no puedan obtenerse mediante la estrategia de ciclación intramolecular de nitronatos recogida en los objetivos 1 y 2.

Basándonos en estudios previos sobre nitroazúcares, decidimos abordar este objetivo sintético mediante el planteamiento recogido en el **Esquema 46**.



Esquema 46

Nuestro plan consiste en transformar el derivado **164** de la D-glucosa en el derivado clave **166a**, en el que ya están implícitos el grupo carboxilo y el grupo amino de los β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados de previsible obtención **169a** y **169b**. La secuencia sintética implica transformar el derivado clave **166a** en el aldehído **167a** y generar el anillo

ciclopentánico mediante una ciclación de Henry intramolecular, que probablemente conducirá a los dos epímeros **168a** y **168b**, a transformar en los β -aminoácidos correspondiente **169a** y **169b** mediante la oxidación de un grupo hidroximetilo a carboxilo y la reducción de un grupo nitro a amino.

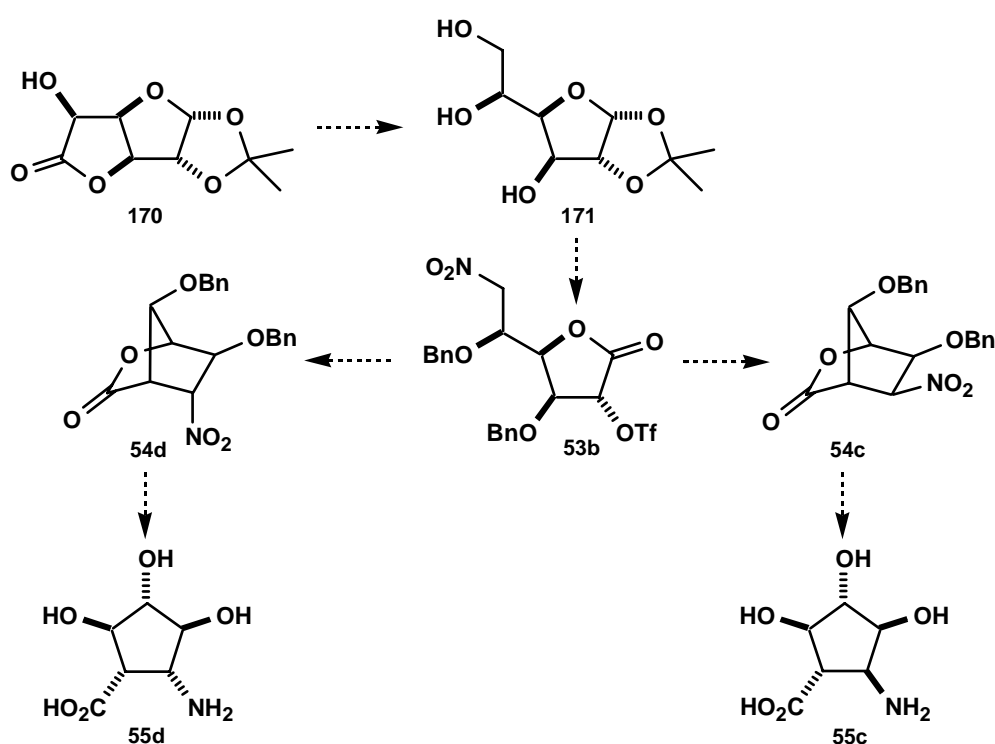
3.- Parte Teórica

3.1.- Estudios sobre la síntesis de ácidos 2-aminociclopentano-carboxílicos trihidroxilados. I: Alquilación intramolecular del nitronato de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona.

3.1.1.- Plan de trabajo.

Como parte de los trabajos actuales de nuestro grupo de investigación relativos a la extensión al panel completo de las hexosas de nuestra estrategia de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados, basada en la reacción de *C*-alquilación intramolecular ensayada ya con la D-glucosa (pág. 91), se planteó en primer lugar la consideración del caso de la L-idosa por ser una hexosa fácilmente asequible a partir del derivado **170** de la D-glucosa.¹⁴⁹

Con este propósito, se diseñó el plan de síntesis recogido en el **Esquema 47**, que implica transformar el derivado **171** de la β -L-idosa en el intermedio clave **53b**, sobre el que llevar a cabo la ciclación intramolecular de nitronatos programada, que *a priori* podría conducir a las biciclolactonas **54c**, **54d** o a ambas. Ello obliga a admitir que esta ruta puede conducir a los β -aminoácidos **55c**, **55d** o bien a la mezcla de ambos.



Esquema 47

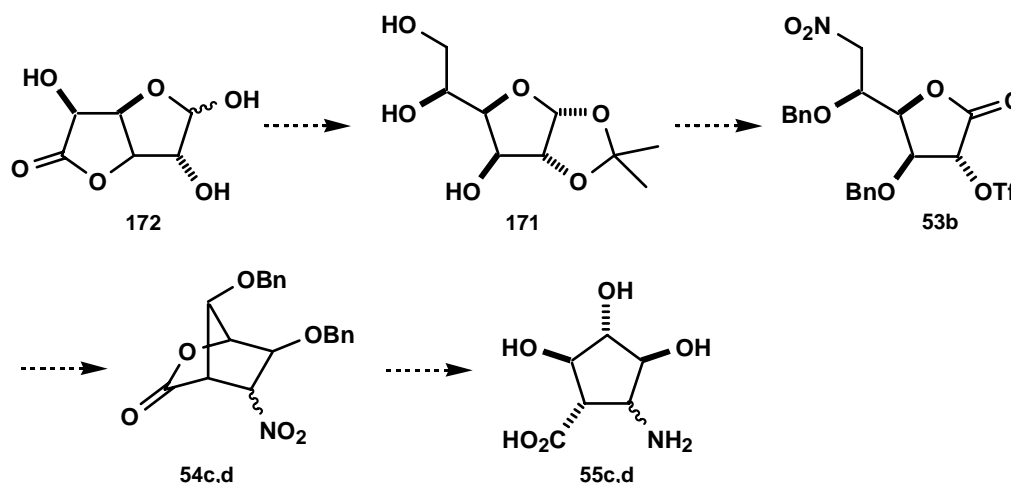
¹⁴⁹ Soengas, R. G.; Pampín, B.; Estévez, J. C.; Estévez, J. R. "Stereocontrolled transformation of nitrohexofuranoses into cyclopentylamines via 2-oxabicyclo[2.2.1]heptanes. Part 2: Synthesis of (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihydroxy-2-aminocyclopentanecarboxylic acid" *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 205.

Si como se espera el aminoácido resultante fuese el compuesto **55d**, habremos obtenido un análogo trihidroxilado de la cispentacina (**15**, pág. 23), que constituye un candidato de interés para estudios de tipo farmacológico destinados a establecer si mejora las propiedades antifúngicas de la cispentacina.

Los resultados obtenidos en base a este plan de trabajo se exponen a continuación en el apartado 3.1.2.-(pág. 111).

3.1.2.- Síntesis del ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,3,4-trihidroxici- clopentanocarboxílico (55*d*).

De acuerdo con nuestro plan de trabajo, la síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados a partir de la L-idosa se abordó en las cuatro fases siguientes: transformación del derivado **172** de la D-glucosa en la 1,2-*O*-isopropiliden- β -L-idofuranosa (**171**), transformación de la 1,2-*O*-isopropiliden- β -L-idofuranosa (**171**) en la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**53b**), ciclación intramolecular del nitronato de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**53b**) y la preparación de los ácidos (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*)-5-amino-2,3,4-trihidroxici-*clopentanocarboxílicos* (**55c,d**) (Esquema 48).



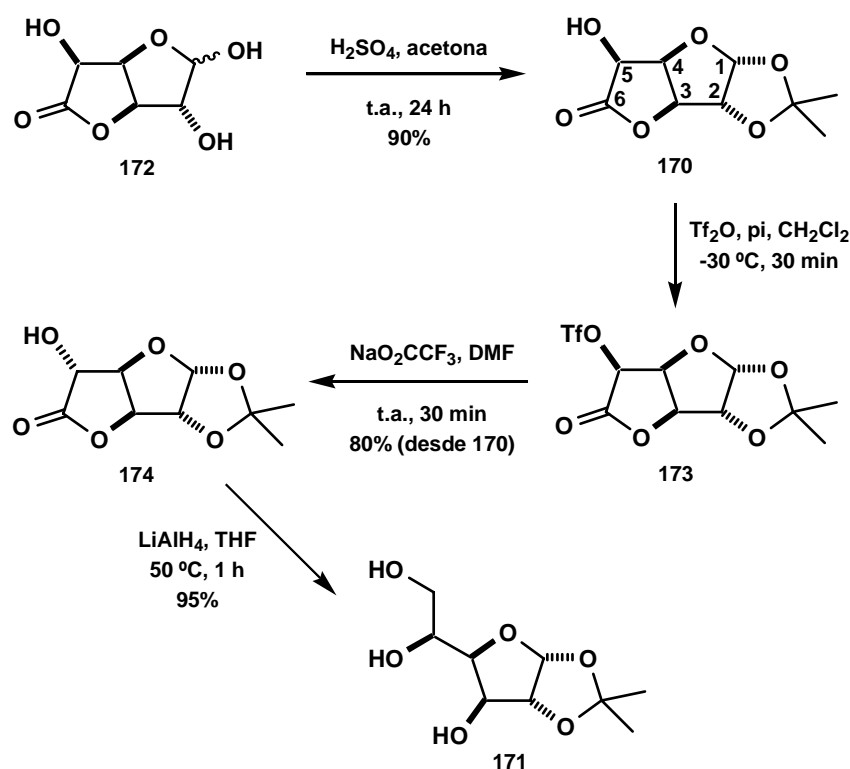
Esquema 48

Los resultados logrados se exponen a continuación en los cuatro apartados correspondientes.

3.1.2.1.- Transformación de la D-glucuronolactona 172 en la 1,2-O-isopropiliden-β-L-idofuranosa (171).

Nuestros trabajos se iniciaron con la preparación del derivado **171** de la β-L-idofuranosa, que se obtuvo fácilmente y con buen rendimiento a partir de la glucuronolactona comercial **172**, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 49).¹⁵⁰

En primer lugar, al tratar el compuesto de partida **172** con ácido sulfúrico en acetona, se consiguió proteger eficientemente como acetónido su sistema 1,2-dihidroxi, como se puso fácilmente de manifiesto a partir de las propiedades espectroscópicas del compuesto resultante **170**, cuyo espectro de RMN-¹H muestra dos singuletes a 1.36 ppm y a 1.53 ppm de tres protones cada uno, correspondientes a los dos grupos metilo de su anillo dioxolánico.



Esquema 49

¹⁵⁰ Bashyal, B. P.; Chow, H.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J. "The synthesis of polyhydroxylated amino acids from glucuronolactone: enantiospecific syntheses of 2S,3R,4R,5S-trihydroxypipicolinic acid, 2R,3R,4R,5S-trihydroxypipicolinic acid and 2R,3R,4R-dihydroxyproline" *Tetrahedron* **1987**, 43, 415.

Una vez obtenida esta glucuronolactona **170**, se abordó inmediatamente la inversión de la configuración del centro estereogénico de la posición C-5. Para ello, **170** se trató con anhídrido triflico y piridina a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose al cabo de 30 minutos el derivado **173**, cuya reacción con trifluoroacetato sódico en dimetilformamida proporcionó la β -L-idurono-6,3-lactona **174** con un 80% de rendimiento para los dos pasos. Su estructura se confirmó fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas. La comparación del espectro de RMN- ^1H de este compuesto con el de su precursor **170** permitió constatar que la señal del protón de la posición C-5 pasa de ser un doblete a ser un singulete, lo que confirmó que había tenido lugar la inversión de configuración deseada. Efectivamente, la señal del protón H-5 del producto de partida **170** consiste en un doblete a 4.54 ppm ($J_{5,4} = 4.1\text{ Hz}$), que denota una disposición *cis* de dicho protón y de su vecino H-4. Sin embargo, la señal del protón H-5 del compuesto **174** apareció como un singulete a 4.33 ppm, confirmando su disposición *trans* con respecto al protón vecinal H-4 (Figura 56).

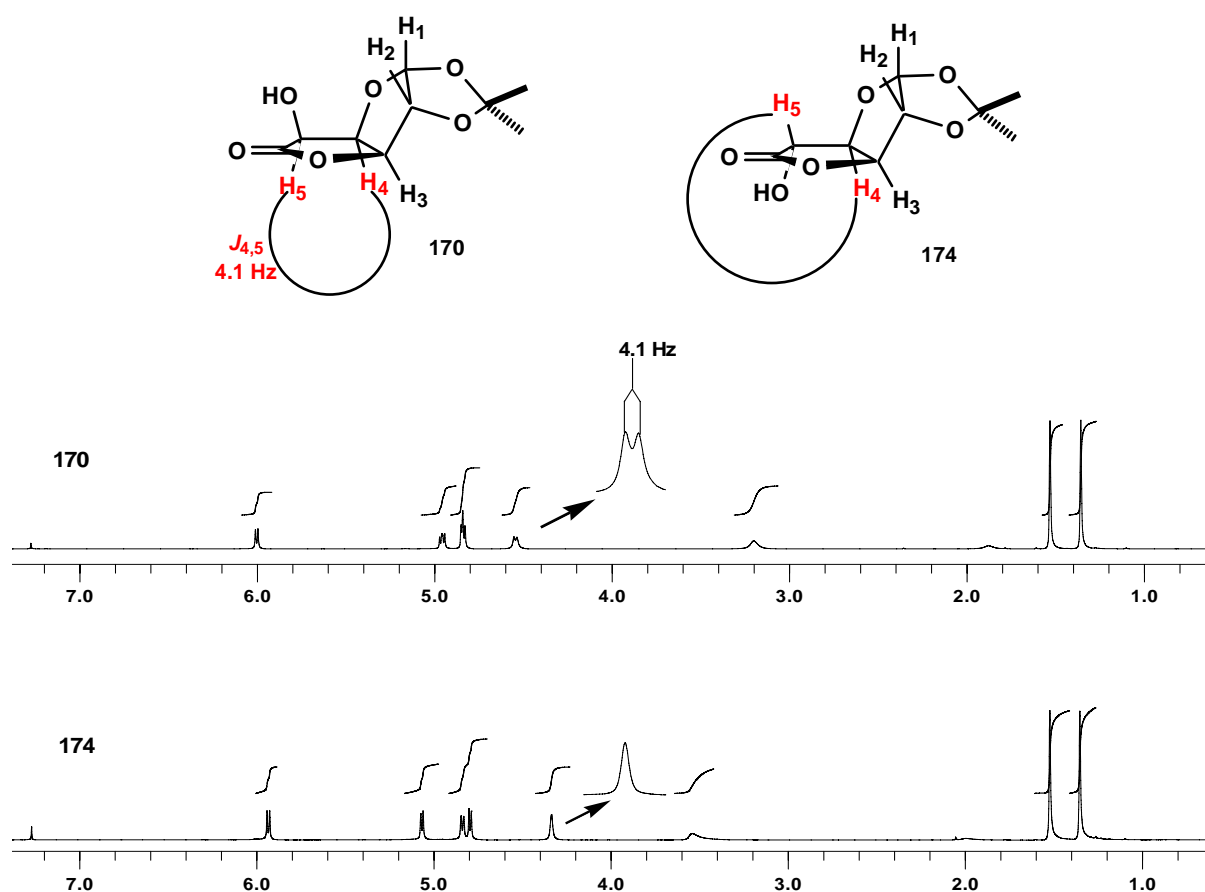
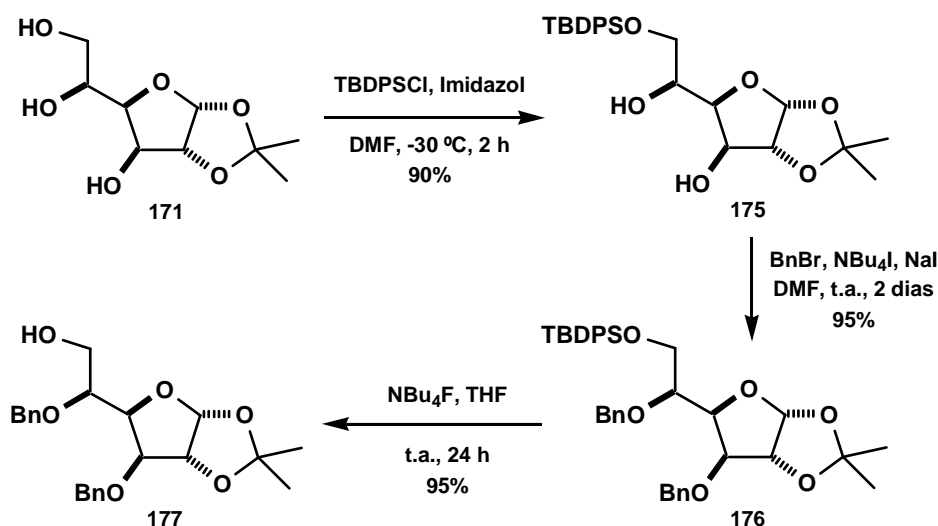


Figura 56: Detalle de los espectros de RMN- ^1H de **170** y **174**.

Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, la reducción de la lactona **174** con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano dio con un rendimiento del 95% el derivado **171** de la β -*L*-idofuranosa, como un sólido blanco cristalino que se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas, entre las que cabe destacar en su espectro de RMN- ^1H un multiplete de tres protones entre 4.24-4.27 ppm y en su espectro de IR una banda ancha a 3340 cm^{-1} , correspondiendo ambas señales a los hidroxilos libres. La presencia del grupo metileno de la posición C-6 proveniente de la reducción del grupo carbonilo lactónico se puso claramente en evidencia mediante la presencia de una señal en el RMN- ^{13}C a 64.2 ppm, única señal que aparece invertida en su DEPT-135. Además la masa molecular y la fórmula molecular obtenida de su espectro de masas, $\{221\text{ }[(\text{M}+\text{H})^+, 35]\}$, así como su análisis elemental [calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$: C 49.09, H 7.32 encontrado C 49.01, H 7.44], son las esperadas para este derivado.

3.1.2.2.- Transformación de la 1,2-*O*-isopropiliden- β -*L*-idofuranosa (**171**) en la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-*L*-idono-1,4-lactona (**53b**).

La segunda fase de nuestro plan de síntesis comenzó con la protección selectiva del grupo hidroxilo de la posición C-6 del derivado **171** de la β -*L*-idofuranosa con cloruro de *tert*-butildifenilsililo e imidazol, obteniéndose el compuesto **175** con un 90% de rendimiento (Esquema 50).

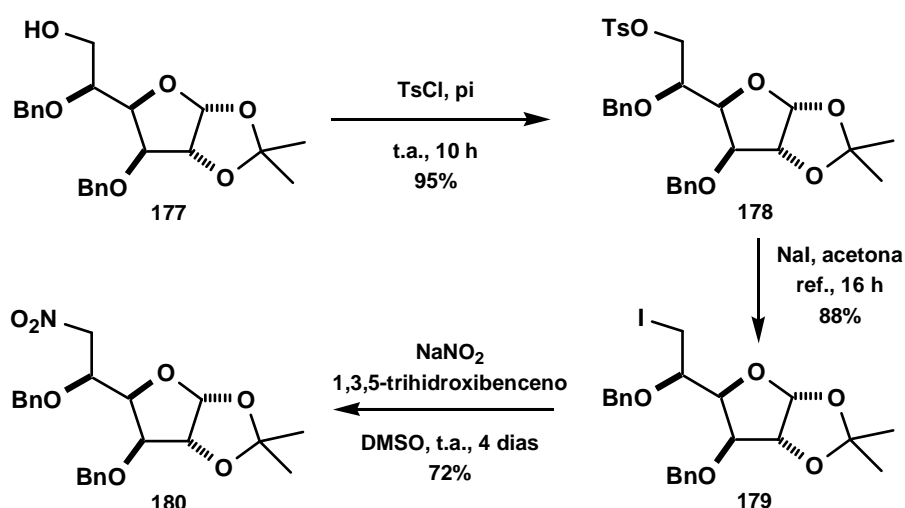


Esquema 50

La presencia en el espectro de RMN- ^1H del derivado **175** de las señales propias de un solo grupo *tert*-butildifenilsililo [un singulete a 1.06 ppm (9H, 3 x CH₃) y dos multiplete entre 7.34-7.68 ppm correspondiente a diez protones aromáticos)], así como las restantes señales, confirmaron la estructura del compuesto.

La subsiguiente bencilación exhaustiva del diol **175** con bromuro de bencilo e hidruro sódico, en presencia de yoduro de tetrabutilamonio, permitió obtener con un rendimiento prácticamente cuantitativo el derivado dibencilado **176**, cuyo espectro de RMN- ^{13}C muestra dos señales a 71.5 ppm y a 72.7 ppm, correspondientes a los metilenos de los grupos bencilo introducidos. Este derivado **176** se hizo reaccionar a continuación con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, obteniéndose al cabo de 24 h el compuesto **177**, con un rendimiento del 95%. La comparación de los espectros de RMN- ^{13}C de los compuestos **176** y **177**, que permitió constatar la ausencia, en este último, de señal alguna correspondiente al grupo *tert*-butildifenilsililo de **176**, así como la presencia en el espectro de IR de **177** de una banda ancha a 3474 cm $^{-1}$, asignable al grupo hidroxilo libre de la posición C-6, confirmaron que el producto aislado era el esperado.

Para la preparación de la tosil- β -L-idofuranosa **178**, una disolución del derivado **177** en piridina se trató con cloruro de tosilo a temperatura ambiente, aislándose al cabo de 10 h el compuesto **178** deseado, con un 95% de rendimiento, como pusieron de manifiesto sus propiedades espectroscópicas (Esquema 51).

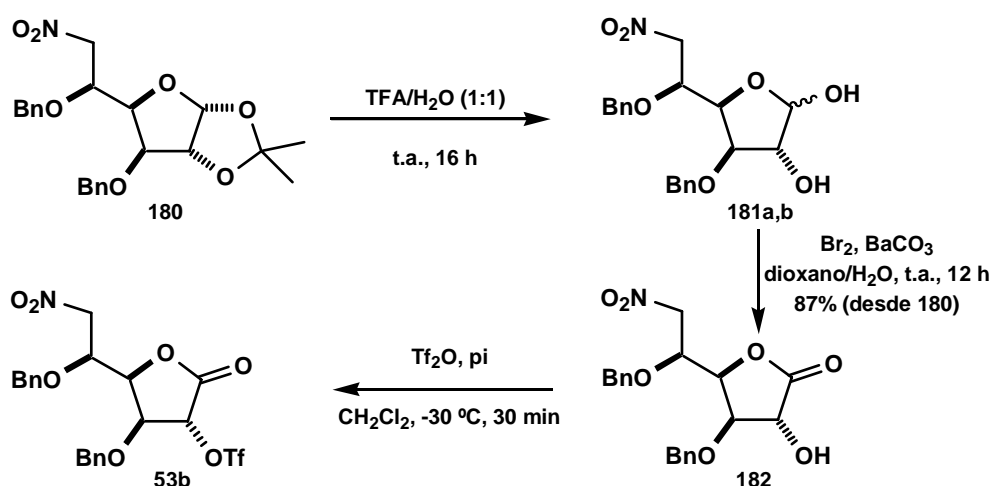


Esquema 51

Así, el espectro de RMN-¹H de **178** muestra un singulete a 2.38 ppm de tres protones, debido al metilo del tosilato, que en su espectro de RMN-¹³C da lugar a una señal a 21.3 ppm. En su espectro de IR se observa una banda a 1362 cm⁻¹ debida a la presencia del grupo SO₂.

La reacción de **178** con yoduro sódico en acetona a reflujo condujo a la sustitución del grupo tosilo por un yodo, dando ello lugar a la yodo-β-L-idofuranosa **179**, la cual, tras purificación cromatográfica, se disolvió en dimetilsulfóxido y se trató con nitrito sódico, en presencia de 1,3,5-trihidroxibenceno. Tras agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante cuatro días, se aisló con un 72% de rendimiento la nitro-β-L-idofuranosa **180**, como un sólido blanco cristalino que se caracterizó a partir de sus propiedades espectroscópicas, entre las que cabe destacar la presencia en su espectro de RMN-¹³C de una señal a 76.0 ppm, correspondiente al grupo metileno portador del grupo nitro, junto con la presencia en su espectro de IR de dos bandas a 1557 y 1376 cm⁻¹, correspondientes al grupo nitro.

Una vez obtenido el derivado **180**, la siguiente fase de nuestro plan de síntesis requirió su transformación en la 3,5-di-O-bencil-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**53b**) (Esquema 52).



Esquema 52

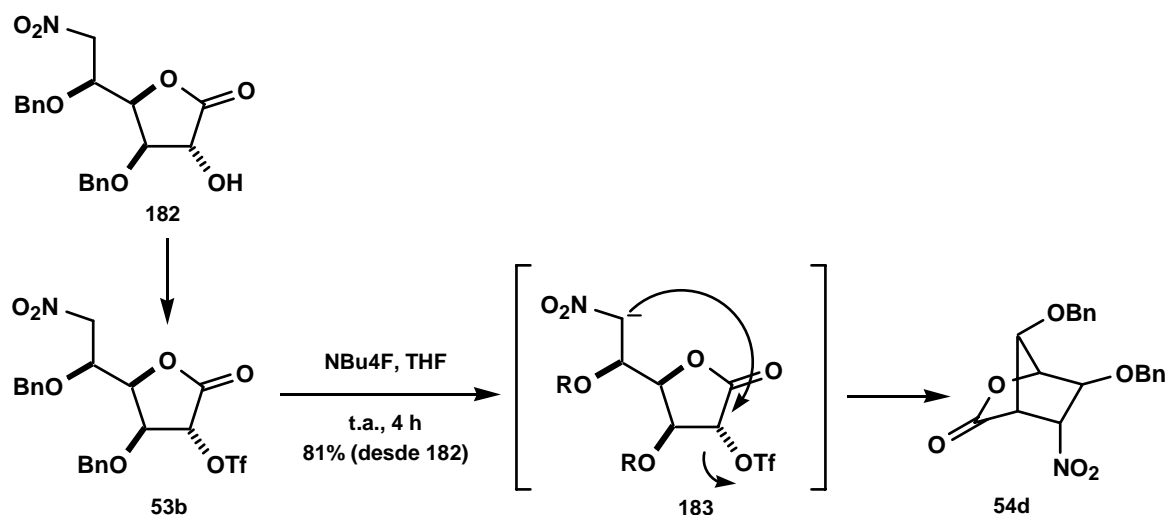
Con este propósito, en primer lugar se llevó a cabo la desprotección del sistema dihidroxílico de las posiciones C-1 y C-2 de **180** por tratamiento con ácido trifluoroacético acuoso. Se obtuvieron así los derivados **181a,b**, que se hicieron reaccionar directamente con bromo y carbonato de bario, lo que condujo a la lactona **182** en un rendimiento del 87% para los dos pasos. Este compuesto se caracterizó a partir de sus propiedades espectroscópicas,

entre las que cabe destacar la presencia en su espectro de RMN- ^{13}C de una señal a 174.8 ppm, debida al grupo carbonilo de lactona, que en el espectro de IR muestra una banda a 1793 cm^{-1} .

Finalmente, la reacción de la lactona **182** con anhídrido trifluorometanosulfónico a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, en presencia de piridina, condujo al cabo de 30 minutos a la trifluorometanosulfonyl-L-idono-1,4-lactona **53b** deseada que se usó directamente en el siguiente paso de reacción, sin purificación adicional, debido a problemas de estabilidad.

3.1.2.3.- Ciclación intramolecular del nitronato de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-L-idono-1,4-lactona (**53b**).

Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, se afrontó a continuación la etapa clave de nuestra secuencia de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados derivados de la L-idosa, la reacción de *C*-alquilación intramolecular del nitronato **183**, consistente en el desplazamiento del grupo -OTf por ataque del carbanión en posición alfa al grupo nitro, que condujo selectivamente a la formación de la nitrobiciclolactona **54d** deseada como se indica a continuación (**Esquema 53**).

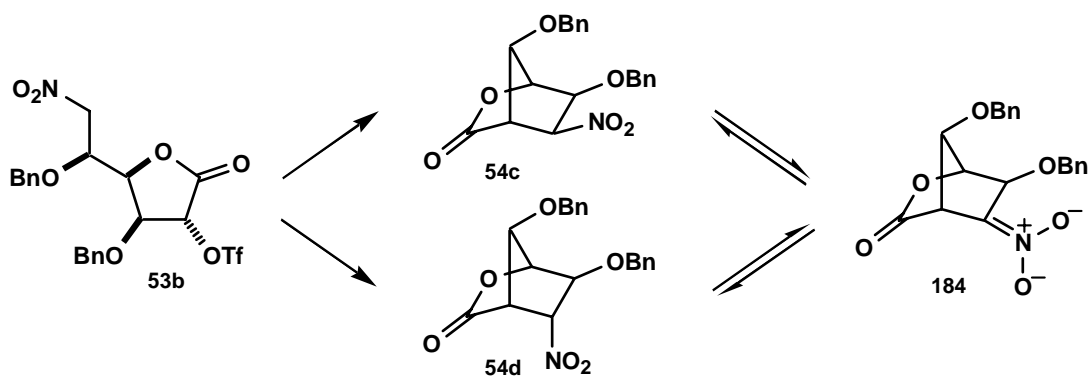


Esquema 53

Procediendo como en el caso similar previo de la D-glucosa (pág. 92), al tratar la trifluorometanosulfonyl-L-idono-1,4-lactona **53b** con una cantidad equimolar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano seco, se obtuvo al cabo de 4 horas la lactona bicíclica **54d** con un rendimiento del 81%, contabilizado a partir del compuesto **182**. La comparación de los espectros de RMN- ^{13}C de los compuestos **182** y **54d** permitió constatar la ausencia en

este último de señal alguna equivalente a la del grupo $-\text{CH}_2-$ de la posición C-6 de **182**. Además se comprobó que el número de señales de grupos $-\text{CH}-$ aumenta en una unidad con respecto a **182**, justamente la señal a 87.4 ppm, asignable al grupo $-\text{CH}-$ portador del grupo nitro. Además, cabe destacar una señal a 49.6 ppm, correspondiente al carbono C-4, que aparece más apantallada debido a que es el único grupo $-\text{CH}-$ que no está unido a un heteroátomo. Ello confirmó que había tenido lugar la ciclación deseada. La masa molecular proporcionada por el espectro de masas de **54d** {[370 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 6]}, junto con su análisis elemental [calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C 65.03, H 5.18, N 3.79; encontrado C 64.62, H 5.42, N 3.70], son también los esperados para este compuesto.

Por lo tanto, la C-alkilación intramolecular del nitronato de la 3,5-di-O-bencil-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**53b**) condujo a una sola de las biciclolactonas posibles **54c** y **54d**, que resultó ser la biciclolactona en la que el grupo nitro y el grupo benciloxi de la posición vecinal adoptan la disposición *trans* indicada (**Esquema 54**). Esta formación exclusiva de **54d** se justifica por el hecho de que las dos nitrobiciclolactonas **54c** y **54d** inicialmente formadas se encuentran en equilibrio con el nitronato **184**. Este equilibrio permite que el compuesto menos estable termodinámicamente **54c**, con los grupos nitro y benciloxi en disposición eclipsada, se transforme irreversiblemente en la nitrobiciclolactona de mayor estabilidad termodinámica **54d**, con los grupos nitro y benciloxi en disposición sesgada (más alejados).



Esquema 54

Como ya se ha comentado en la introducción de este trabajo (pág. 53), aunque generalmente en los nitroalcanos los procesos de O-alkilación están más favorecidos que los de C-alkilación, debido al mayor carácter nucleófilo del átomo de oxígeno, pueden

producirse procesos de *C*-alquilación en aquellos casos en los que la *O*-alquilación está poco favorecida.

En el caso concreto de la ciclación intramolecular conducente a la biciclolactona **54d**, el proceso de *O*-alquilación está desfavorecido, pues requiere un estado de transición **187** apropiado para dar lugar a un anillo bicíclico de siete miembros. Sin embargo, la *C*-alquilación transcurre en este caso a través de un estado de transición **188** más favorable de cinco miembros (**Figura 57**).

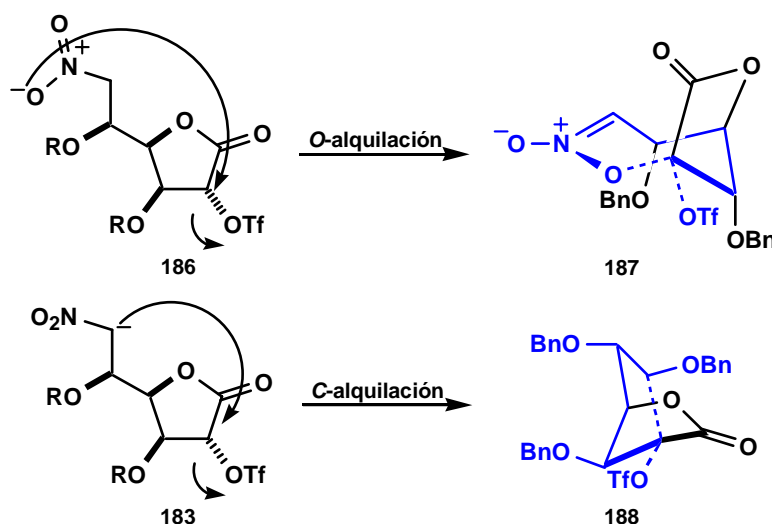
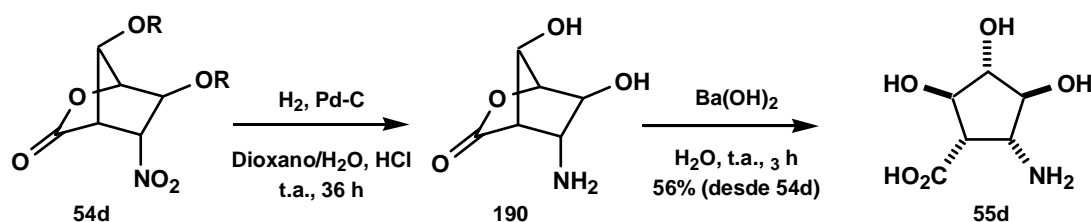


Figura 57

3.1.2.4.- Preparación del ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,3,4-trihidroxiciclopentano-carboxílico (**55d**).

En la última fase de nuestra ruta sintética, una vez obtenido el compuesto bicíclico **54d**, se abordó su transformación en el β-aminoácido ciclopentanocarboxílico trihidroxilado **55d** (**Esquema 55**).



Esquema 55

La hidrogenación de la lactona **54d** con paladio sobre carbón activo y en medio ácido, permitió reducir el grupo nitro a amino, provocando además la desbencilación de los grupos benciloxi, obteniéndose la aminolactona **190**, que se trató directamente con hidróxido de bario en medio acuoso, lo que permitió abrir su anillo lactónico, aislándose el aminoácido **55d** con un rendimiento del 56% a partir de **54d**. Su espectro de RMN-¹H muestra a 2.64 ppm un doble doblete ($J_{1,2} = 6.7$ Hz, $J_{1,5} = 9.9$ Hz), asignable al protón unido directamente al grupo carboxilo, así como un doble doblete a 3.29 ppm ($J_{5,4} = 8.4$ Hz, $J_{5,1} = 9.9$ Hz) correspondiente al protón en alfa al grupo amino. La masa molecular obtenida a partir de espectrometría de masas de alta resolución (calculado para $C_6H_{11}NO_5$ (M+H)⁺: 178.0715. Encontrada: 178.0707. $\Delta m = 8 \times 10^{-4}$) corresponde con la masa del aminoácido obtenido **55d**.

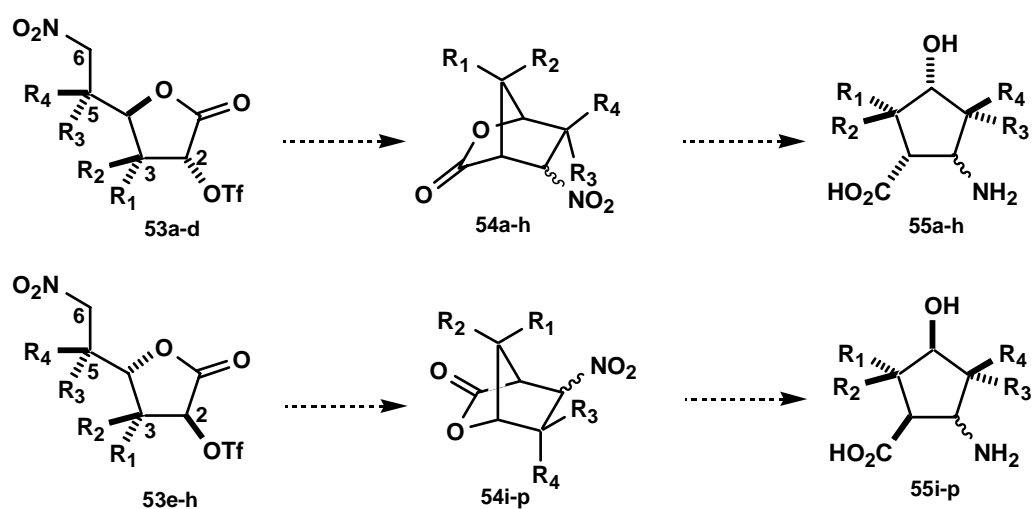
En definitiva, hemos llevado a cabo la síntesis enantioselectiva del β -aminoácido ciclopentanocarboxílico polihidroxilado altamente funcionalizado **55d**, con un rendimiento global del 14%, resultado ciertamente notable para una ruta sintética que consta de dieciséis pasos de reacción. Este aminoácido **55d**, es un análogo de la cispentacina **15** (**Figura 17**, pág. 23), lo que lo convierte en un buen candidato para estudios farmacológicos, con el fin de establecer si presenta una actividad antifúngica mayor que la de la cispentacina.

3.2.- Estudios sobre la síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados. II: Alquilación intramolecular de nitronatos de metil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos y compuestos relacionados.

3.2.1.- Problemática de la alquilación intramolecular de nitronatos de 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-hexono-1,4-lactonas: Apartado I.

Logrado nuestro objetivo de sintetizar β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados a partir de la L-idosa, decidimos hacer una recapitulación de los resultados logrados por nuestro grupo de investigación en lo referente a la estrategia sintética de *C*-alquilación intramolecular de nitronatos de 6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-hexono-1,4-lactonas en que se basa, con objeto de obtener información que pudiera ser de utilidad para abordar en trabajos posteriores su extensión a las hexosas adicionales a la D-glucosa y a la L-idosa.

Como se ha indicado, esta estrategia sintética tiene una limitación intrínseca derivada de los requerimientos estereoquímicos exigidos por la etapa clave: la *C*-alquilación intramolecular de nitronatos de 6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-hexono-1,4-lactonas **53a-d** y **53e-h**. Para que esta ciclación intramolecular pueda tener lugar, la cadena de nitroetileno de la posición C-4 debe estar en una disposición *trans* con respecto al grupo -OTf de la posición C-2.



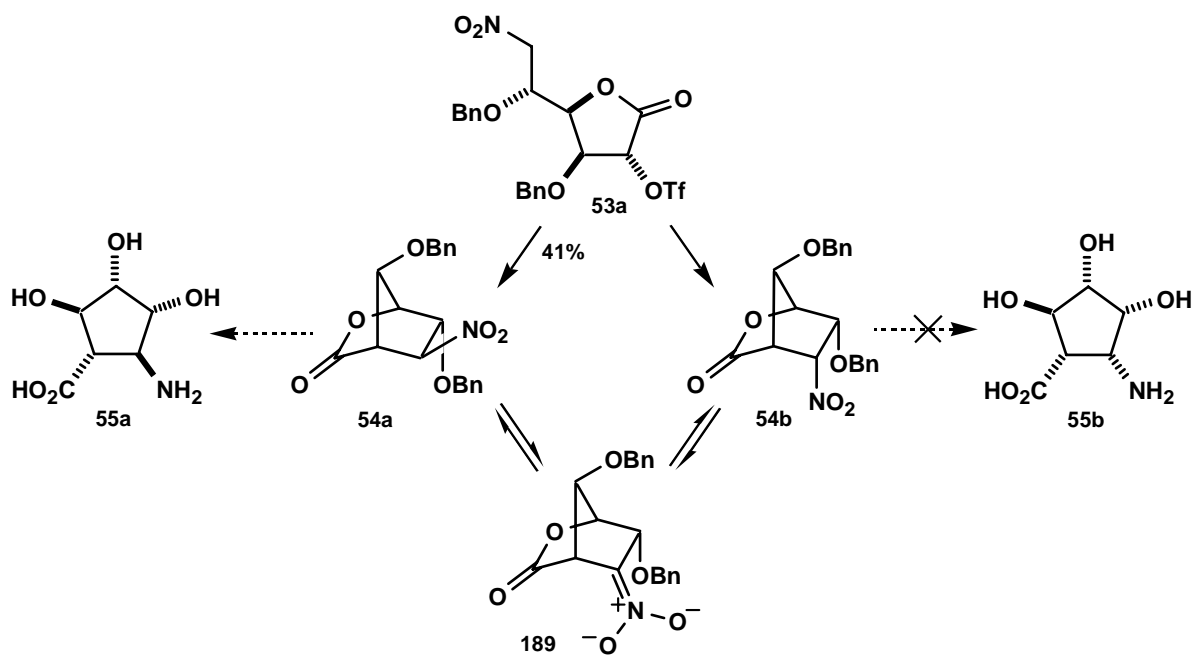
R₁=R₂=R₃=R₄= H, OBn, OH

53a-d: D-alosa, D-glucosa, L-idosa, L-talosa
53e-h: L-alosa, L-glucosa, D-idosa, D-talosa

Esquema 56

El **Esquema 56** (pág. 123) visualiza perfectamente estos requerimientos, poniendo claramente de manifiesto, como ya se indicó previamente (pág. 92), que solo pueden emplearse como sustancias de partida ocho de las dieciséis hexosas: las cuatro hexosas que reúnen los requerimientos estereoquímicos de las hexono-1,4-lactonas **53a-d** (D-alosa, D-glucosa, L-idosa y L-talosa) y las cuatro hexosas que reúnen los requerimientos estereoquímicos de las hexono-1,4-lactonas **53e-h** (L-alosa, L-glucosa, D-idosa y D-talosa). Cada una de ellas podría dar lugar a dos β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados, que se diferenciarían entre sí en la configuración del centro estereogénico portador del grupo amino, por lo que uno de ellos tendría los grupos funcionales carboxilo y amino en disposición *trans* y el otro en disposición *cis*. De acuerdo con ello, esta estrategia sintética debería *a priori* permitir preparar dieciséis de los treinta y dos β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados posibles: aquellos en los que el grupo hidroxilo de la posición C-3 está dispuesto en *cis* con respecto al grupo carboxilo.

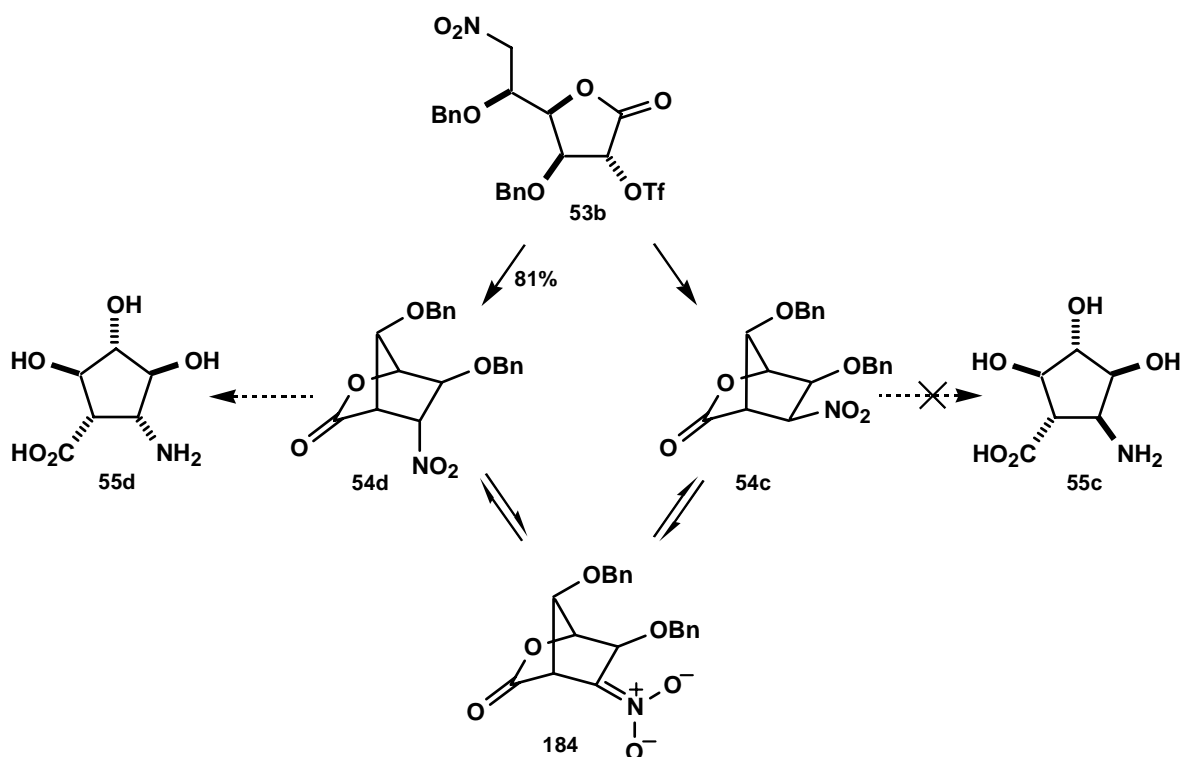
Sin embargo, el primer caso estudiado en el grupo de investigación -el caso de la D-glucosa- ya puso de manifiesto que las limitaciones en cuanto al número de β -aminoácidos que se pueden obtener mediante esta estrategia sintética son mayores que las previstas inicialmente, dado que se obtuvo solamente uno de los dos β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos esperados, el compuesto **55a** (**Esquema 57**).



Esquema 57

Este resultado sorprendente y altamente satisfactorio en cuanto a la selectividad lograda, supone admitir que la reacción de *C*-alquilación intramolecular del nitronato del derivado **53a** conduce a la mezcla de lactonas **54a** y **54b**, que se intercambian fácilmente entre sí por equilibración en las condiciones básicas empleadas en la reacción, a través del nitronato **189**. La formación exclusiva de la biciclolactona **54a** se atribuyó a su mayor estabilidad termodinámica con respecto a la biciclolactona **54b**, cuyos grupos nitro y benciloxi del carbono adyacente se encuentran eclipsados.

Esta limitación en cuanto al número de aminoácidos que resultan de cada hesoxa se ha visto confirmado con nuestros trabajos con la L-idosa, que también da lugar solo a uno de los dos posibles β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados: el que procede de la biciclolactona más estable termodinámicamente **54d** (Esquema 58).

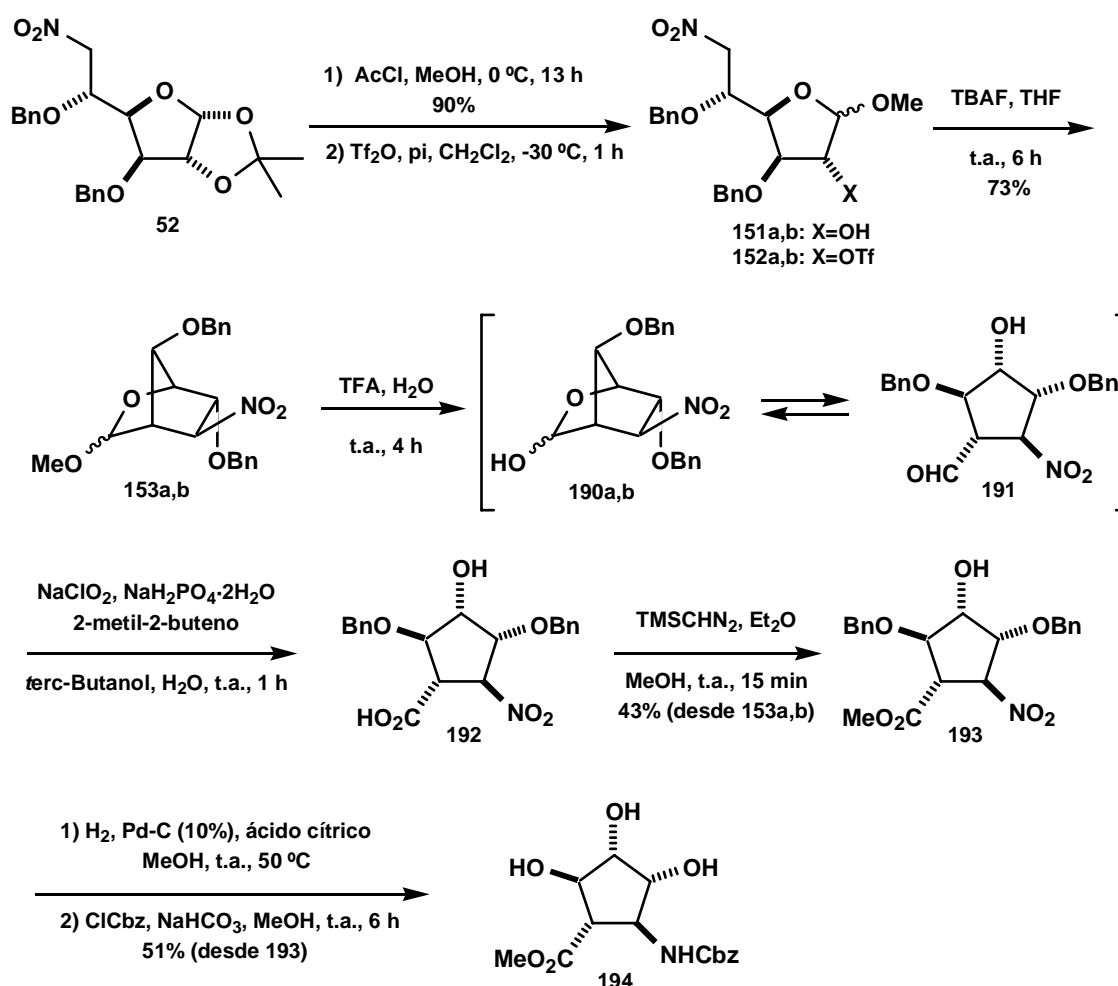


Esquema 58

Comparando los casos de la D-glucosa y de la L-idosa, un primer hecho que nos llamó la atención fue que la *C*-alquilación intramolecular de nitronatos transcurre con mejor rendimiento en el caso de la L-idosa. Dado que ambas hesoxas se diferencian únicamente en la configuración del centro estereogénico de la posición C-5, ello nos indujo a pensar que la

configuración de este centro estereogénico y la de la posición C-3 podrían modular esta reacción de ciclación y que consiguientemente debería de proceder con rendimientos diferentes para cada una de las parejas enantioméricas de hexosas en que está permitida la ciclación.

Por otra parte, simultáneamente a nuestros trabajos, se encontró en el grupo de investigación¹⁵¹ que es posible transformar la D-glucosa en el correspondiente β -aminoéster ciclopentánico polihidroxilado **194**, un derivado del β -aminoácido ciclopentanocarboxílico **55a**, mediante una variante de la ruta previa de síntesis (pág. 94), que es la recogida en el Esquema 59:

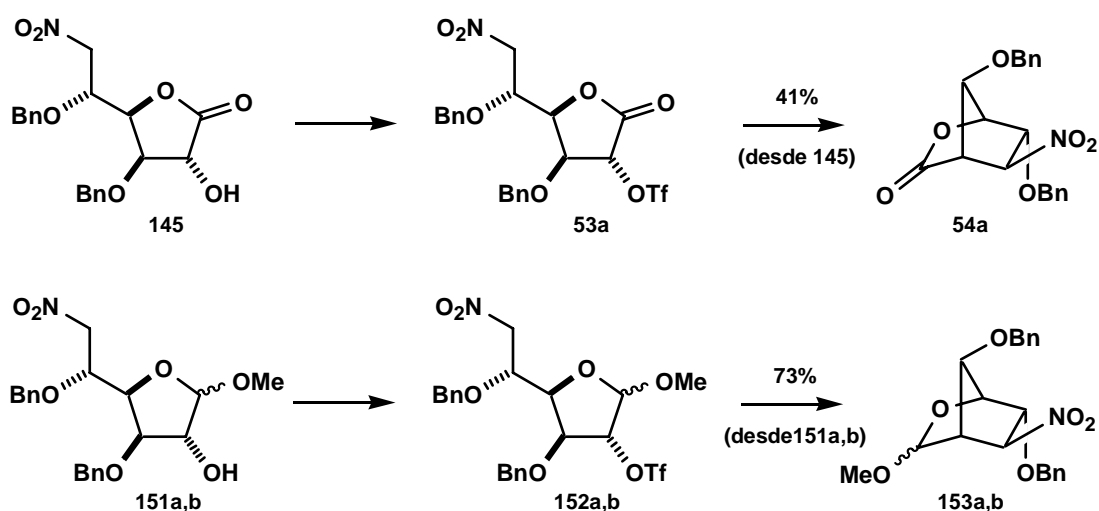


Esquema 59

¹⁵¹ Tesis de máster de Jacobo Gontad González “Nuevos estudio sobre la transformación de hexosas en β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados y sus homopolímeros” Santiago de Compostela, **2008**.

Partiendo del nitroderivado **52**, con configuración de α -D-glucosa, se obtuvieron los glucofuranósidos **151a,b** en una relación 1:1, por tratamiento con cloruro de acetilo en metanol. La reacción subsiguiente de la mezcla **151a,b** con anhídrido triflico y piridina condujo en 1 hora, a los compuestos **152a,b** que al reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, se transformaron de modo estereoselectivo en la mezcla epimérica **153a,b**. La liberación de su posición anomérica mediante una hidrólisis ácida dio lugar a una mezcla formada por la pareja de anómeros **190a,b** y por su forma abierta **191**. Esta mezcla se trató inmediatamente con clorito sódico y dihidrogenofosfato sódico, lo que permitió obtener cuantitativamente el nitroácido **192**, que al reaccionar con trimetilsilildiazometano se transformó en el nitroéster ciclopentánico **193**. Finalmente, la hidrogenación catalítica de este compuesto con paladio sobre carbón activo, permitió reducir su grupo nitro a amino y eliminar los grupos bencilo de las posiciones C-2 y C-4. El aminoéster resultante se trató directamente con cloruro de benciloxicarbonilo en medio básico, obteniéndose así el β -aminoéster ciclopentánico **194**.

Observamos que el rendimiento del 73% de la reacción de C-alkilación intramolecular de los 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonyl-D-glucofuranósidos **152a,b** es muy superior al 41% obtenido cuando esta reacción se llevó a cabo previamente con la 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonyl-D-glucono-1,4-lactona correspondiente **53a** (Esquema 60).



Esquema 60

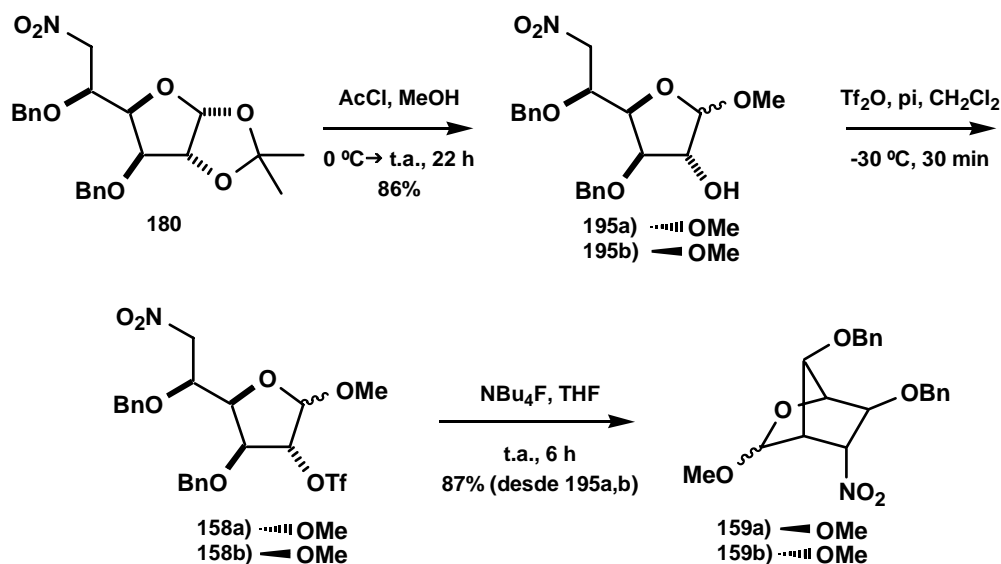
Este resultado extraordinariamente interesante parece sugerir que la eficiencia de la alquilación intramolecular de nitronatos de 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonylfuranósidos

del tipo **152a,b** o de 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-hexono-1,4-lactonas del tipo **53a** también pudiera venir influenciada por la flexibilidad del anillo furanósico, que es mayor en el caso de los glucofuranósidos **152a,b** (con un átomo de carbono anomérico con hibridación sp^3 , formando parte de un grupo metoxilo) que en el caso de la glucono-1,4-lactona **53a** (con un átomo de carbono anomérico con hibridación sp^2 , formando parte de un grupo carbonilo).

Con objeto de confirmar esta hipótesis se decidió estudiar esta variante sintética en el caso de la L-idosa.

3.2.2.- Estudio de la C-alquilación intramolecular de los nitronatos de los metil-3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos **158a** y **158b**.

Con objeto de confirmar la hipótesis formulada en el apartado previo en cuanto a la influencia del estado de hibridación sp^3 o sp^2 de la posición anomérica en la ciclación intramolecular de nitronatos de las 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-hexono-1,4-lactonas y de los 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonilfuranósidos, decidimos estudiar la ciclación de los nitronatos de los 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos **158a** y **158b** (Esquema 61).



Esquema 61

Procediendo como en el caso similar previo de la D-glucosa, el tratamiento del nitroderivado **180** de la L-idosa (obtenido previamente como se indica en la pág. 115) con

cloruro de acetilo en metanol, dio lugar a una mezcla de epímeros **195a** y **195b** con un rendimiento del 86%. En el espectro de RMN- ^1H de esta mezcla se observan dos singuletes a 3.45 ppm y 3.48 ppm de tres protones cada uno, correspondientes a los grupos metoxilo de la posición anomérica de cada uno de los componentes de la mezcla **195a** + **195b**.

La relación de 1.1:1.0 entre estos dos epímeros se estableció fácilmente a partir de la relación entre las intensidades de estas dos señales (**Figura 58**).

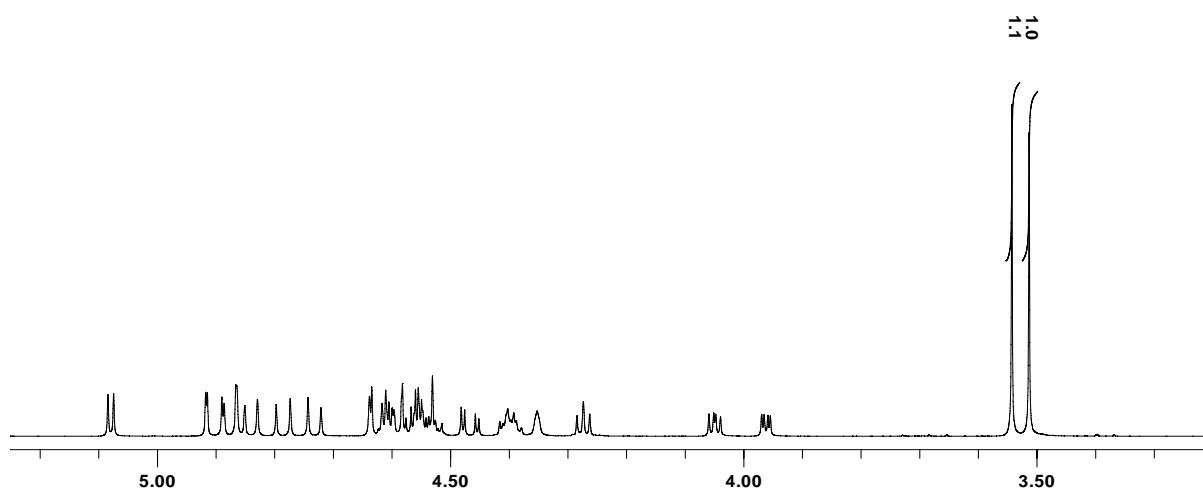


Figura 58: Detalle del espectro de RMN- ^1H de la mezcla **195a** + **195b**.

Continuando con nuestro plan de trabajo, en un primer experimento, la reacción de ciclación intramolecular de nitronatos se ensayó directamente con esta mezcla anomérica de **195a** + **195b**, que al ser tratada con anhídrido triflico y piridina permitió obtener de manera directa la mezcla de los 6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonilderivados **158a** + **158b** correspondientes. La reacción de **158a** + **158b** con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano condujo a la mezcla de los derivados bicíclicos **159a** + **159b** con un 87% de rendimiento y una relación diastereomérica 1.5:1.0, calculado a partir del RMN- ^1H del crudo de reacción, por comparación de las intensidades relativas de las señales correspondientes a sus respectivos grupos metoxilo anoméricos, que aparecen como sendos singuletes a 3.27 ppm y a 3.32 ppm (**Figura 59**, pág. 130).

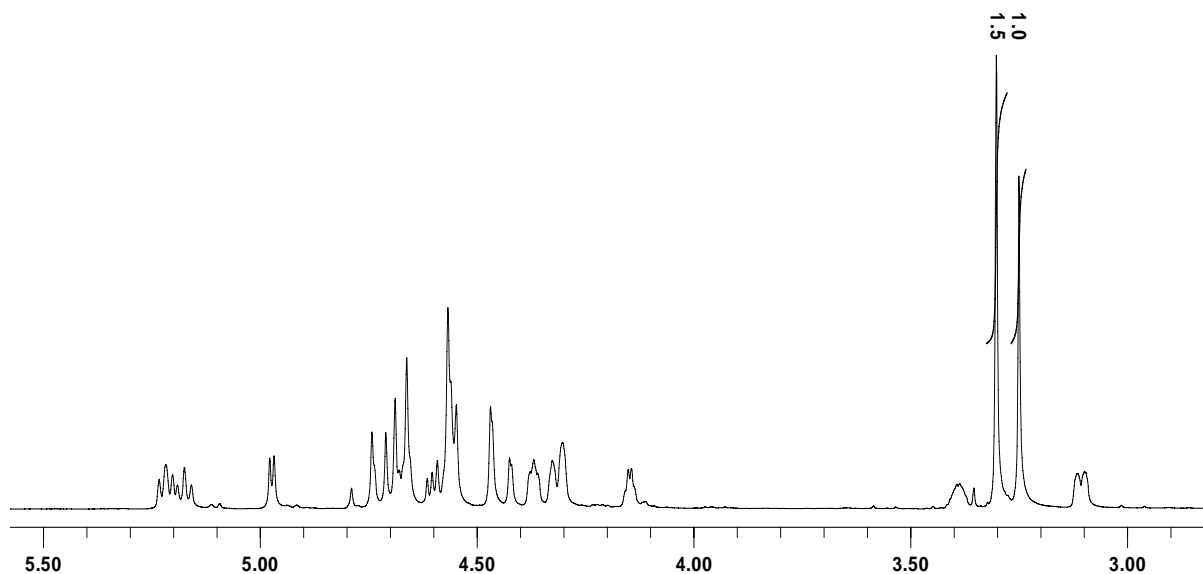


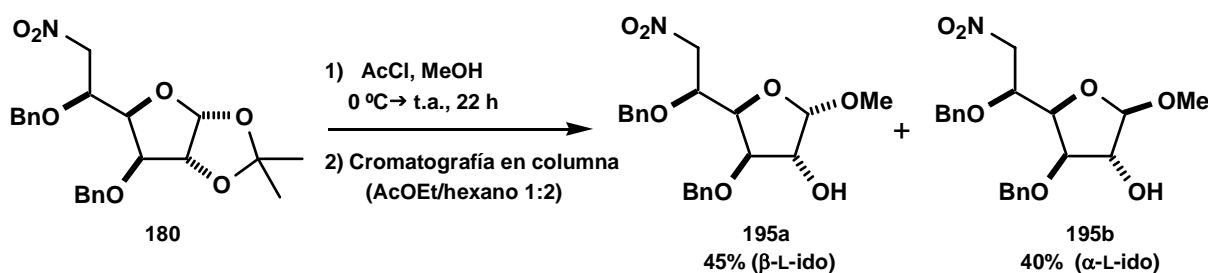
Figura 59: Detalle del espectro de RMN-¹H de la mezcla **159a** + **159b**.

Estos resultados confirmaron las dos hipótesis que habíamos formulado previamente, a saber:

1. Que las C-alkilaciones intramoleculares de nitronatos de 3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-hexono-1,4-lactonas transcurren mejor en el caso de la L-idosa que en el de la D-glucosa.
2. Que para una hexosa dada, la alquilación intramolecular produce mejores resultados cuando se lleva a cabo con los nitronatos de los metil-3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonilfuranósidos que con los nitronatos de las 3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-hexono-1,4-lactonas correspondientes.

Se encontró además el resultado sorprendente de que la relación 1.5:1.0 con que se obtuvieron los bicloderivados constituyentes de la mezcla **159a** + **159b** es diferente de la proporción 1.1:1.0 en que se encuentran los dos componentes de la mezcla precursora **195a** + **195b**.

Para poder explicar esta diferencia, se optó por aislar los componentes **195a** y **195b**, con objeto de estudiar a continuación de manera independiente con cada uno de ellos la secuencia de ciclación intramolecular de nitronatos ensayada con su mezcla.



Esquema 62

La separación de los dos metil-L-idofuranósidos **195a** y **195b** se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, aislándose con un 45% de rendimiento el metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-β-L-idofuranósido (**195a**) y con un 40% su epímero, el metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-α-L-idofuranósido (**195b**), que se identificaron fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas. En el RMN-¹H del epímero **195a** se observa un doblete de un protón a 2.77 ppm ($J = 7.1$ Hz), correspondiente al grupo hidroxilo de la posición C-2, así como un singlete de tres protones a 3.41 ppm, correspondiente al grupo metoxilo de la posición anomérica. De forma análoga, en el espectro de RMN-¹H del epímero minoritario **195b** se observa a 2.62 ppm un singlete ancho de un protón, correspondiente al grupo hidroxilo de C-2 y a 3.48 ppm un singlete de tres protones, correspondiente al grupo metoxilo anomérico.

Sus respectivos espectros de RMN-¹H permitieron establecer fácilmente la configuración de sus posiciones anoméricas a partir de la multiplicidad de las señales correspondientes a sus protones anoméricos.¹⁵² El protón de la posición C-1 de **195a** muestra un doblete a 5.03 ppm, de $J_{1,2} = 4.6$ Hz, debido a su acoplamiento con el protón del carbono adyacente H-2, lo que indica que ambos protones están en una disposición *cis*. Por otra parte, el protón anomérico de **195b** da lugar a un singlete a 4.88 ppm como resultado de la disposición *trans* de los protones H-1 y H-2 (**Figura 60**, pág. 132).

¹⁵² Fleet, G. W.; Ramsden, N. G.; Witty, D. R. "A practical synthesis of deoxymannojirimycin and of (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-trihydroxypipicolinic acid from D-glucose" *Tetrahedron* **1989**, 45, 327.

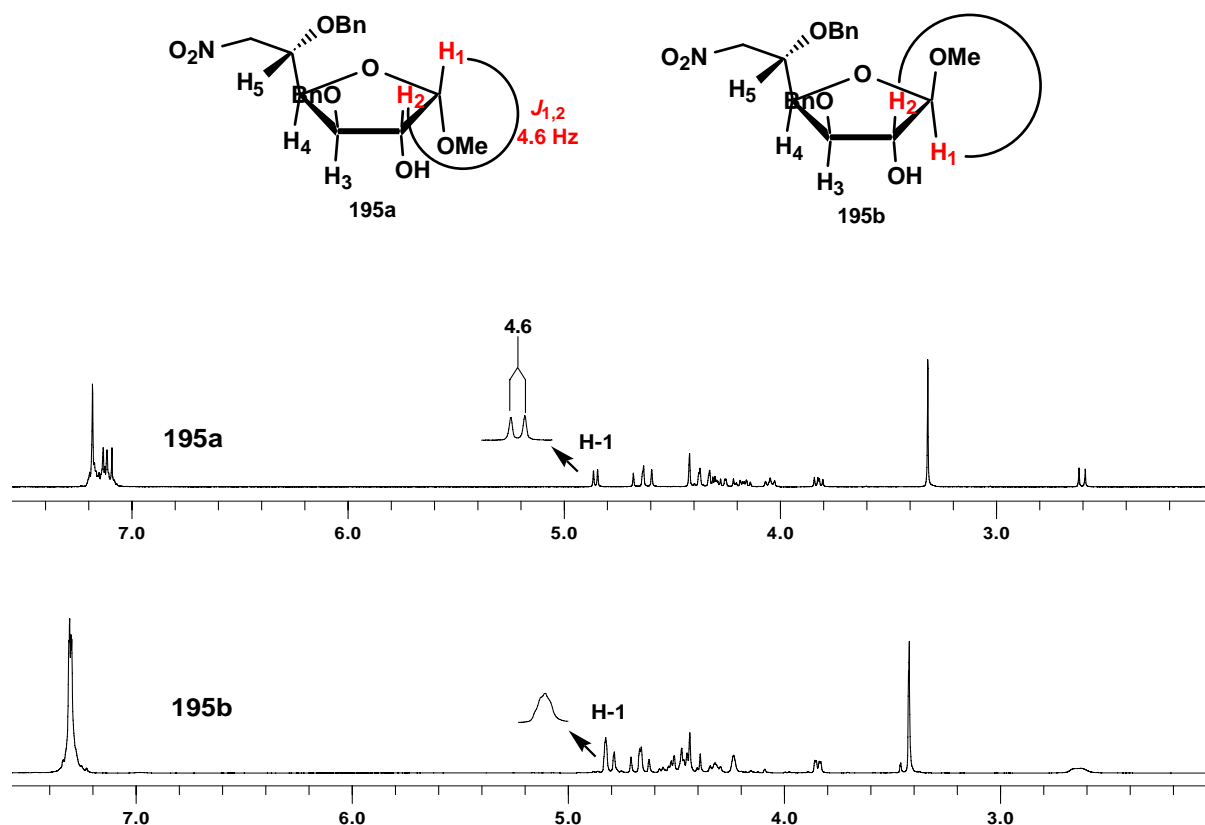


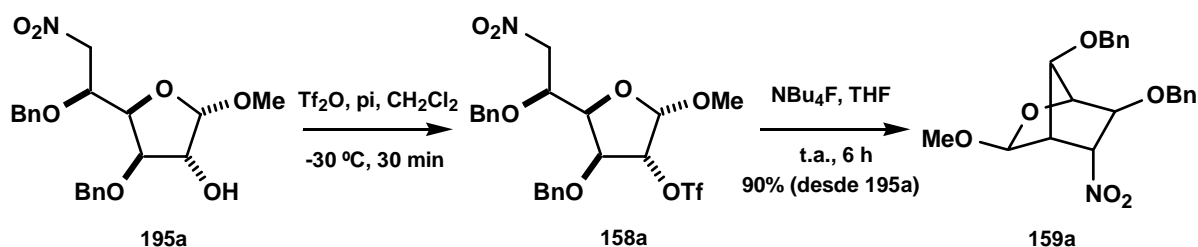
Figura 60: Detalle de los espectros de RMN- ^1H de los derivados **195a** y **195b**.

El aislamiento y los estudios estructurales de estos dos compuestos permitieron establecer que el componente mayoritario de la mezcla **195a** + **195b** es el anómero **195a**, confirmándose nuevamente su proporción 1.1:1.0, previamente establecida como se indica en la pág. 130.

Siguiendo con nuestro plan de trabajo se estudió en primer lugar la C-alkilación intramolecular del anómero mayoritario **195a**, sometiénolo al protocolo de reacciones empleado previamente con la mezcla epimérica **195a** + **195b**.

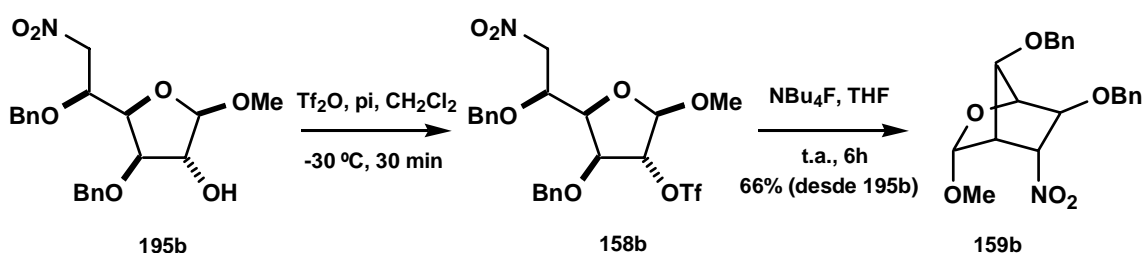
Así, cuando se hizo reaccionar el β -L-idofuranósido **195a** con anhídrido triflico y piridina en diclorometano, se obtuvo de manera satisfactoria el derivado **158a**, que al ser tratado con fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahidrofurano experimentó la ciclación intramolecular conducente al oxabicyclo **159a** esperado (**Esquema 63**, pág. 133), en un 90% de rendimiento para los dos pasos. La comparación de los espectros de RMN- ^{13}C de los compuestos **195a** y **159a** permitió constatar la ausencia en este último de señal alguna correspondiente al grupo $-\text{CH}_2-$ de la posición C-6 de **195a**. Además, se comprobó que el número de grupos $-\text{CH}-$ aumenta en una unidad con respecto al producto de partida **195a**, justamente la señal a 81.9

ppm asignable al -CH- portador del grupo nitro. Ello confirmó que había tenido lugar la reacción de ciclación deseada. En su espectro de masas se observa un pico de relación $m/z = 386$ que corresponde al ión $(M+H)^+$.



Esquema 63

De manera similar, al someter el anómero minoritario **195b** a este protocolo de reacciones se obtuvo el bicyclo **159b** con un 66% de rendimiento (Esquema 64), que también se caracterizó fácilmente en base a sus propiedades espectroscópicas. En el espectro de RMN- ^{13}C de **159b** se observaron dos señales a 71.8 ppm y a 72.3 ppm correspondientes a los dos grupos -CH₂- del compuesto, las dos únicas señales que aparecen invertidas en su DEPT-135. También se observó que el número de grupos -CH- aumenta en una unidad con respecto al producto de partida **195b**, justamente la señal a 81.3 ppm asignable al -CH- portador del grupo nitro, confirmándose que había tenido lugar la reacción de ciclación deseada. En su espectro de masas también se observa un pico de relación $m/z = 386$ que corresponde al ión $(M+H)^+$.



Esquema 64

Además, el espectro de Raxos X del compuesto **159b** nos permitió determinar inequívocamente la estructura de los bicyclos obtenidos (Figura 61, pág. 134).

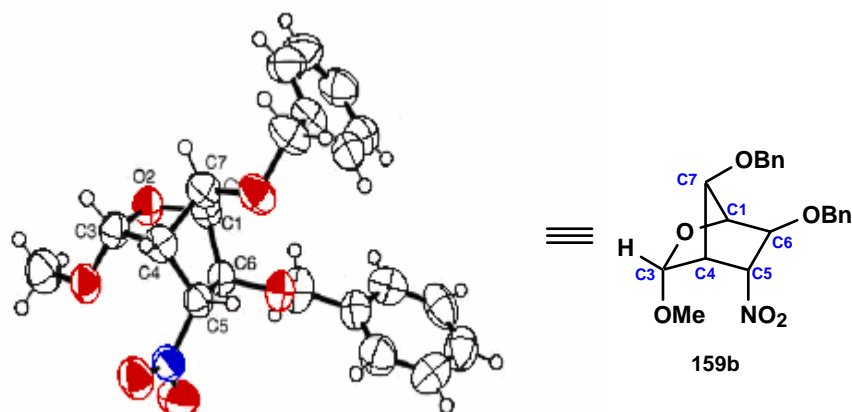


Figura 61: Representación del compuesto **159b**.

La disposición *endo* o *exo*¹⁵³ del grupo metoxilo de las posiciones anoméricas también se puede determinar fácilmente a partir de las señales que muestran los protones H-3 en sus respectivos espectros de RMN-¹H. Así, el protón anomérico del derivado **159a** muestra un singlete a 4.57 ppm, lo que indica una disposición *exo* del grupo -OMe. Por otra parte, el protón H-3 de **159b** muestra un doblete a 4.99 ppm de $J_{3,4} = 2.6$ Hz, debido al acoplamiento con el protón de la posición vecinal H-4, lo que indica una disposición *endo* del -OMe (**Figura 62**, pág. 135).

¹⁵³ Moss, G. P. "Basic terminology of stereochemistry" *Pure and Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193. (IUPAC Recommendations).

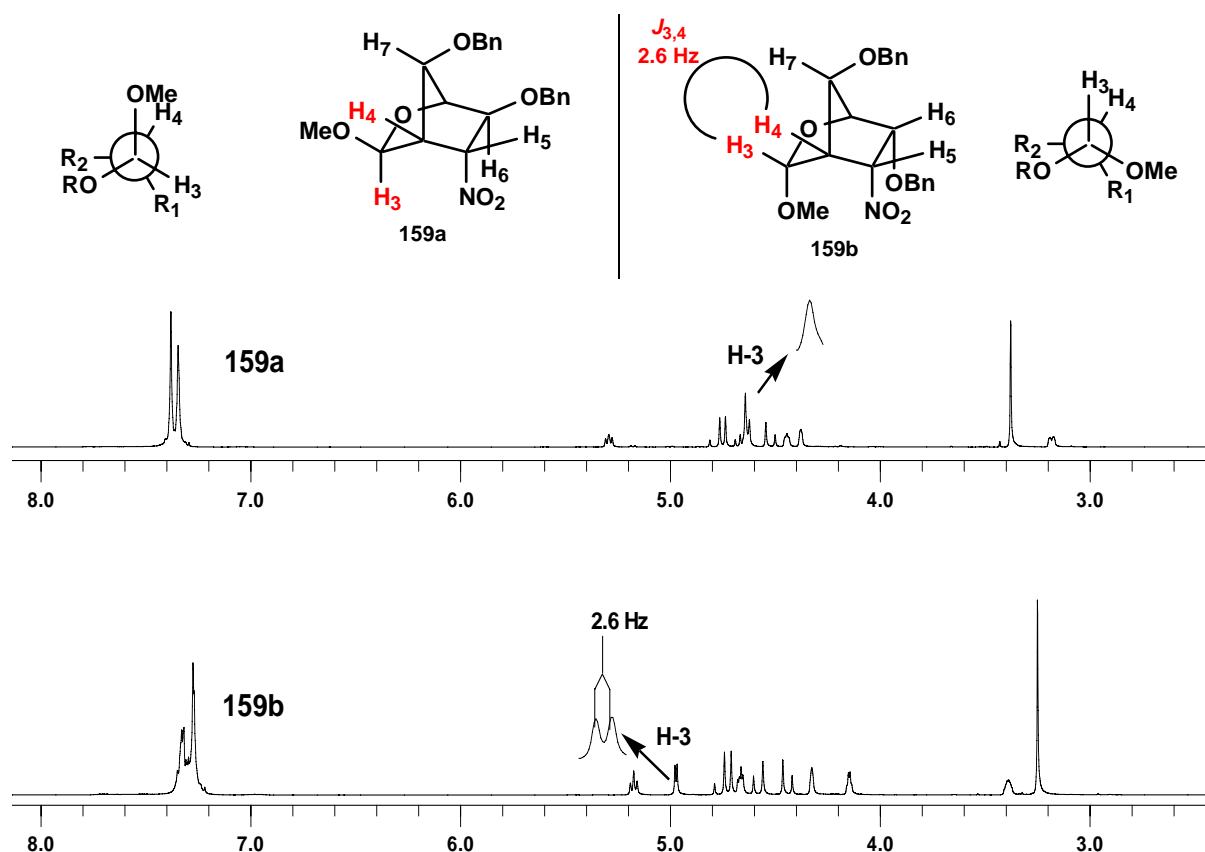


Figura 62: Detalle de los espectros de RMN- ^1H de los derivados **159a** y **159b**.

Los rendimientos obtenidos para los casos estudiados de ciclación intramolecular de nitronatos de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona y de los metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos se recogen en la **Tabla 3** (pág. 136).

Estos resultados confirmaron lo ya observado previamente con la D-glucosa en cuanto a que también ahora la ciclación intramolecular de nitronatos tiene lugar más eficientemente cuando el carbono anomérico es portador de un grupo -OMe (hibridación sp^3) que cuando forma parte de un grupo carbonilo (hibridación sp^2). Ello probablemente se debe a que la mayor flexibilidad del anillo furanósico permite que ocurra más fácilmente el ataque intramolecular conducente a la formación del compuesto bicíclico (Entradas 1-2, **Tabla 3**).

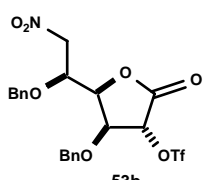
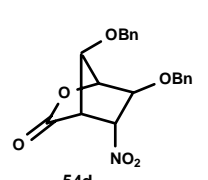
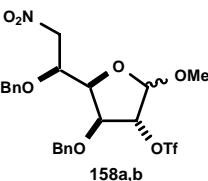
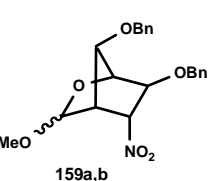
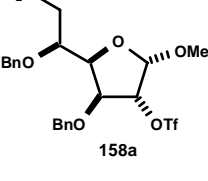
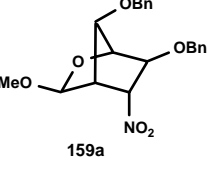
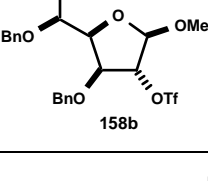
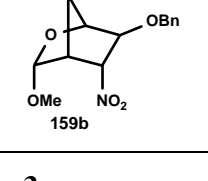
Entrada	Producto partida	Producto final	Rdto (%)
1	 53b	 54d	81
2	 158a,b	 159a,b	87
3	 158a	 159a	90
4	 158b	 159b	66

Tabla 3

El bajo rendimiento obtenido en el caso de **158b** (entrada 4) podría ser debido a que su grupo -OMe anomérico se encuentra dispuesto de tal manera que interfiere el ataque requerido para la ciclación. Ello se visualiza en la **Figura 63**.

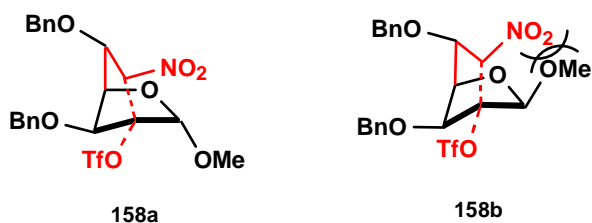


Figura 63

3.2.3.- Problemática de la alquilación intramolecular de nitronatos de las 6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-L-idono-1,4-lactonas y de los metil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-L-idofuranósidos: Apartado II.

Con objeto de aportar información adicional a los estudios de *C*-alquilación intramolecular de los nitronatos de 6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-hexono-1,4-lactonas y de los metil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonylfuranósidos que se están llevando a cabo en el grupo, decidimos extender nuestras investigaciones en este campo al estudio de la influencia que puede tener en estas ciclaciones la variación del tamaño de los sustituyentes de las posiciones C-3 y C-5.

Se optó para ello por llevar a cabo estudios de casos adicionales, entre ellos los de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-L-idono-1,4-lactona (**197**) y de los metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-L-idofuranósidos correspondientes **198a** y **198b** que se trata de compuestos análogos a los del apartado previo (pág. 116 y pág. 128), de los que se diferencian en la naturaleza de los sustituyentes de las posiciones C-3 y C-5, que ahora son grupos metoxi, menos voluminosos que los grupos benciloxi de los casos similares previos (**Figura 64**).

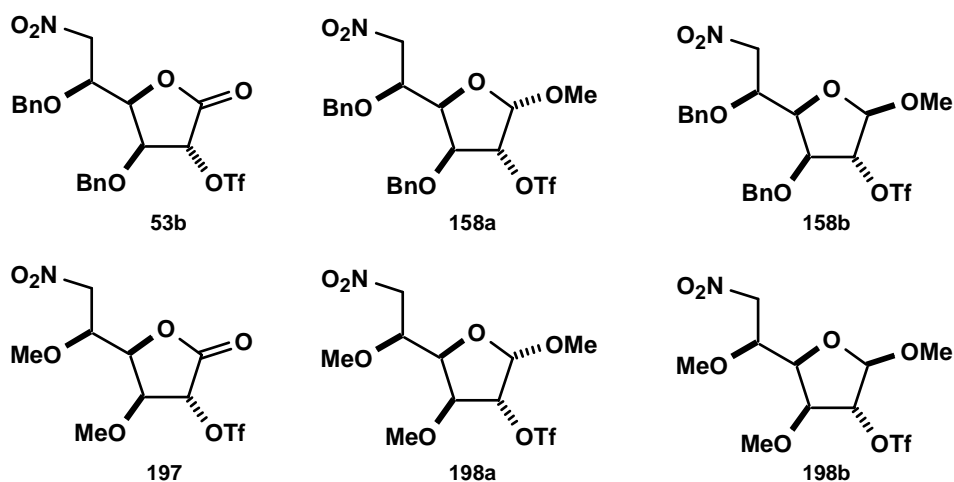


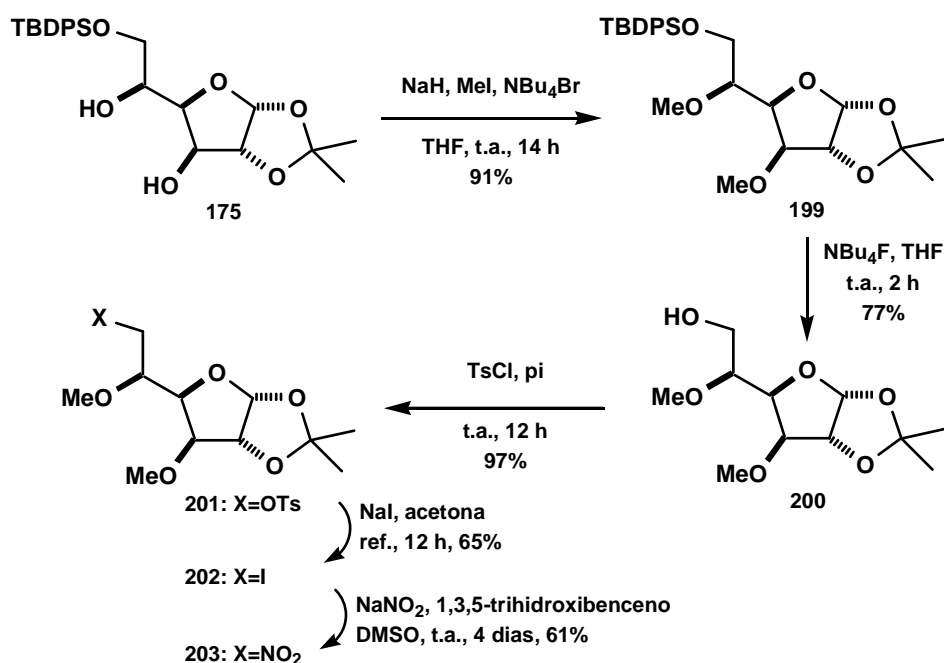
Figura 64

Se describen a continuación los resultados logrados.

3.2.3.1.- Preparación y estudio de la C-alkilación intramolecular del nitronato de la 6-desoxi-3,5-di-O-metil-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-β-L-idono-1,4-lactona (197).

La preparación de los derivados dimetilados **197**, **198a** y **198b** se llevó a cabo empleando los protocolos de preparación de sus análogos dibencilados **53b**, **158a** y **158b**. Se abordó en primer lugar la preparación del nitrocompuesto **203**, precursor común de estos tres objetivos sintéticos (**Esquema 65**).

La metilación con yoduro de metilo de los grupos OH de las posiciones C-3 y C-5 del diol **175**, condujo al derivado dimetilado **199** en un 91% de rendimiento, cuyo espectro de RMN-¹H muestra dos singuletes a 3.16 ppm y 3.45 ppm, de tres protones cada uno, correspondientes a los dos grupos metilo recién introducidos. Este compuesto se hizo reaccionar a continuación con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, aislándose al cabo de 2 horas el derivado **200** con un rendimiento del 77%. La comparación de los espectros de RMN-¹H de los compuestos **199** y **200**, permitió constatar la ausencia en éste de señal alguna correspondiente al grupo *tert*-butildimetilsililo presente en el compuesto **199**. Además, la presencia en el espectro de IR del compuesto **200** de una banda ancha a 3467 cm⁻¹ correspondiente al grupo hidroxilo de la posición C-6, confirmó que había tenido lugar la reacción de desprotección deseada.



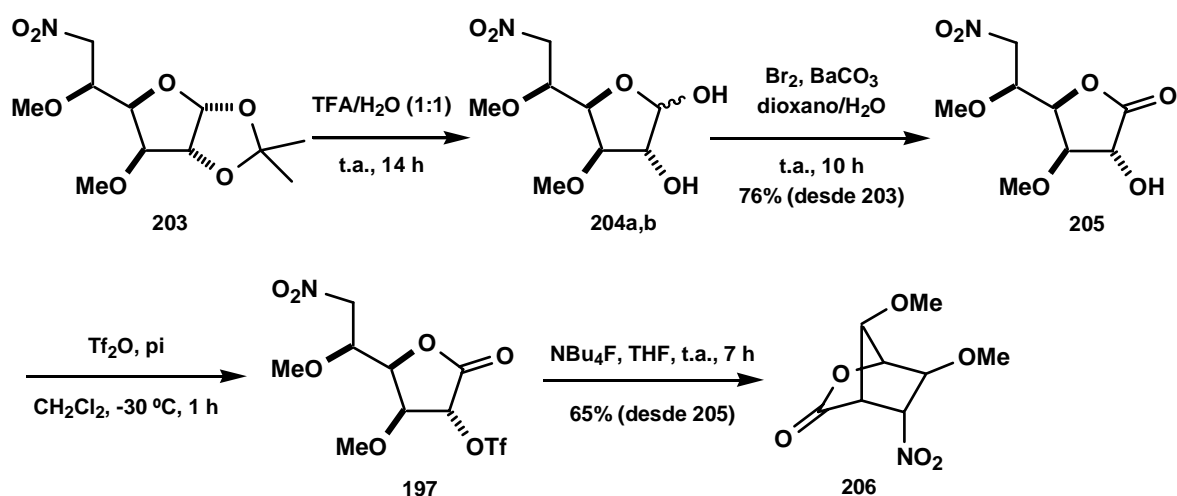
Esquema 65

Al tosilar luego el hidroxilo de la posición C-6 de **200** con cloruro de tosilo y piridina a temperatura ambiente, se obtuvo con un rendimiento del 97% la tosil-β-L-idofuranosa **201** deseada, cuyo espectro de RMN-¹H muestra señales características del grupo tosilo: un singlete a 2.45 ppm de tres protones, correspondiente al grupo metilo y dos dobletes a 7.33 ppm ($J = 7.9$ Hz) y 7.81 ppm ($J = 8.5$ Hz) correspondientes a los cuatro protones aromáticos. En su espectro de IR se observa una banda a 1359 cm^{-1} debida al grupo -SO₂-.

A continuación, este derivado **201** se trató con yoduro sódico en acetona, obteniéndose la yodo-β-L-idofuranosa **202** con un rendimiento del 65%, cuyo espectro de RMN-¹³C muestra, entre otras, una señal a 5.1 ppm, correspondiente al grupo metileno unido directamente al yodo. Finalmente, este derivado se hizo reaccionar con nitrito sódico y 1,3,5-trihidroxibenceno en dimetilsulfóxido, para dar lugar al cabo de 4 días a la nitro-β-L-idofuranosa **203**, con un 61% de rendimiento, como pusieron de manifiesto sus propiedades espectroscópicas, poniendo claramente en evidencia su espectro de IR la presencia del grupo nitro mediante dos bandas a 1559 y 1384 cm^{-1} , características de este grupo funcional. Además, su espectro de RMN-¹³C muestra a 75.6 ppm una señal debida al grupo metileno de la posición C-6 de **203**.

Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, una vez obtenida la nitroidofuranosa **203**, procedimos a transformarla en sus derivados **197**, **198a** y **198b**, productos requeridos para nuestros estudios de alquilación intramolecular de nitronatos.

Abordamos en primer lugar la síntesis de la 6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona **197**, como se indica en el Esquema 66.



Esquema 66

Así, la hidrólisis ácida de **203** permitió retirar el grupo protector acetónido, para dar la mezcla de epímeros **204a** + **204b**, cuya oxidación con bromo en presencia de carbonato de bario, condujo a la idono-1,4-lactona **205** con un rendimiento del 76% para los dos pasos. Este compuesto se caracterizó fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas, entre las que cabe destacar señales correspondientes al grupo carbonilo: en su espectro de RMN- ^{13}C una señal a 175.2 ppm y en su espectro de IR una banda a 1795 cm^{-1} .

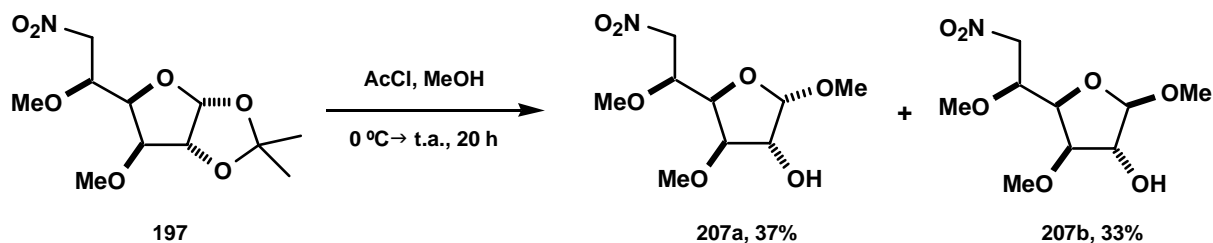
A continuación, la reacción de la lactona **205** con anhídrido triflico y piridina, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, permitió obtener el derivado **197** deseado, que se sometió directamente a las condiciones habituales de C-alkilación intramolecular.

Así, al tratar esta 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona **197** con una cantidad equimolar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, se obtuvo un único producto, al que se le asignó la estructura **206** esperada, por analogía con el compuesto dibencilado **54d** similar previamente obtenido (pág. 117). Este compuesto **206**, que se obtuvo con un rendimiento del 65%, se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas. En el espectro de RMN- ^{13}C del derivado **206** podemos observar que el número de grupos -CH- aumentó en una unidad con respecto al producto de partida **205**, destacando la señal a 86.8 ppm, correspondiente al -CH- unido directamente al grupo nitro y la señal a 49.2 ppm correspondiente al grupo -CH- de la posición C-4 y que es el único que no está unido a un heteroátomo. Ello confirmó que había tenido lugar la ciclación deseada. En su espectro de IR se observan dos bandas a 1376 cm^{-1} y 1547 cm^{-1} características del grupo nitro y una banda a 1801 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo. Adicionalmente, mediante espectrometría de masas se determinó la masa del ión $\{218\text{ [(M+H)}^+, 100]\}$, que es la esperada para este compuesto.

3.2.3.2.- Preparación y estudio de la C-alkilación intramolecular de cada uno de los dos metil-6-desoxi-3,5-di-O-metil-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos **198a y **198b**.**

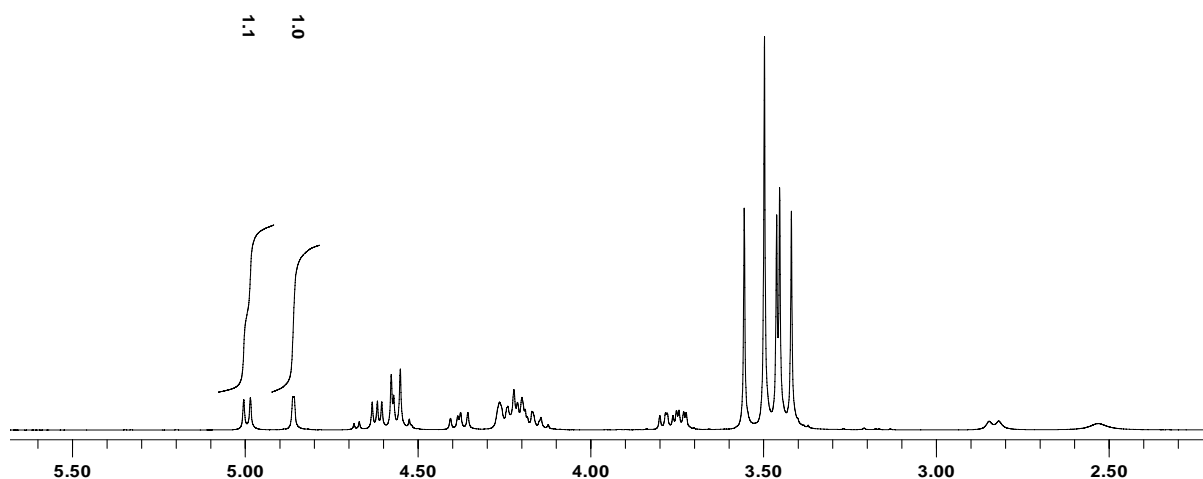
Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo se abordó a continuación la preparación de los idofuranósidos **207a** y **207b**, procediendo como se indica en el **Esquema 67** (pág. 141).

Así, cuando la nitroidofuranosa **197** se trató con cloruro de acetilo en metanol, se aisló directamente, al cabo de 20 horas, una mezcla de los epímeros **207a** + **207b** en una relación 1.1:1.0.



Esquema 67

Esta relación 1.1:1.0 se determinó a partir del RMN- ^1H de esta mezcla **207a** + **207b** por comparación de las intensidades de las señales de los protones de las posiciones anoméricas de ambos componentes, un doblete a 4.94 ppm y un singulete a 4.83 ppm (**Figura 65**).


Figura 65: Detalle del espectro de RMN- ^1H de la mezcla **207a** + **207b**.

Ambos compuestos se separaron fácilmente mediante cromatografía en columna y se caracterizaron a partir de sus propiedades espectroscópicas.

Al comparar los espectros de RMN- ^1H de los compuestos **197** y **207a** se pudo constatar la eliminación del grupo protector acetónido presente en **197**. El espectro de RMN- ^{13}C de **207a** muestra tres señales a 55.8 ppm, 57.5 ppm y 59.3 ppm correspondientes a tres grupos metoxilo y en su espectro de IR se observa una banda ancha a 3497 cm^{-1} , correspondiente al grupo hidroxilo de la posición C-2.

De forma análoga, la eliminación de grupo isopropilideno del derivado **197** también se constató mediante la comparación de los espectros de RMN- ^1H de los compuestos **197** y **207b**. El espectro de RMN- ^{13}C de **207b** muestra tres señales a 56.1 ppm, a 57.9 ppm y a 59.5

ppm, correspondientes a tres grupos metoxilo y en su espectro de IR se observa una banda ancha a 3446 cm^{-1} , correspondiente al grupo hidroxilo de la posición C-2.

La multiplicidad observada en los espectros de RMN- ^1H para las señales correspondientes a los protones anoméricos de **207a** y **207b** nos permitió establecer la configuración de la posición anomérica de estos dos glicósidos. Así, el protón anomérico de **207a** muestra un doblete a 4.94 ppm ($J_{1,2} = 4.7\text{ Hz}$) debido a su acoplamiento con el protón H-2, lo que indica que estos dos protones están en una disposición *cis*. En cuanto al isómero **207b**, los protones H-1 y H-2 presentan una disposición *trans*, dado que la señal de su protón anomérico consiste en un singulete a 4.83 ppm (Figura 66).

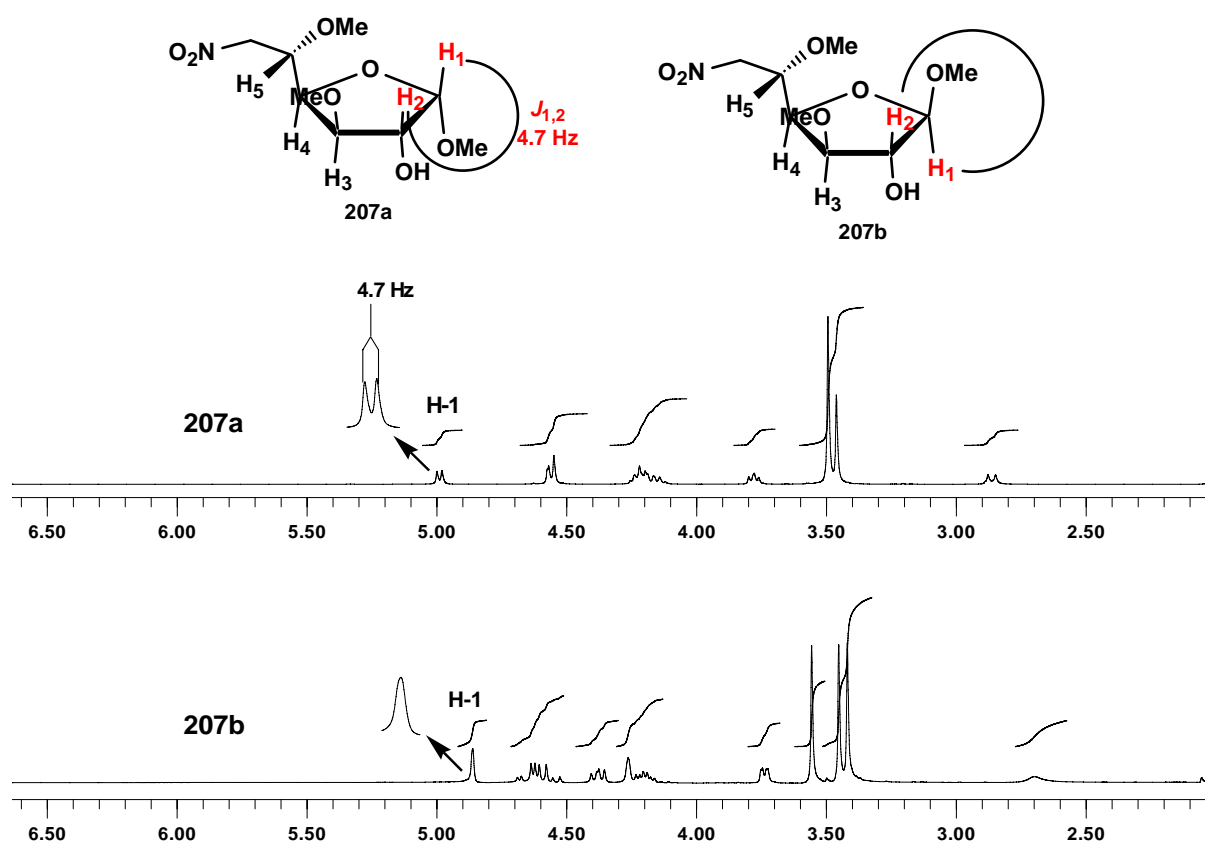
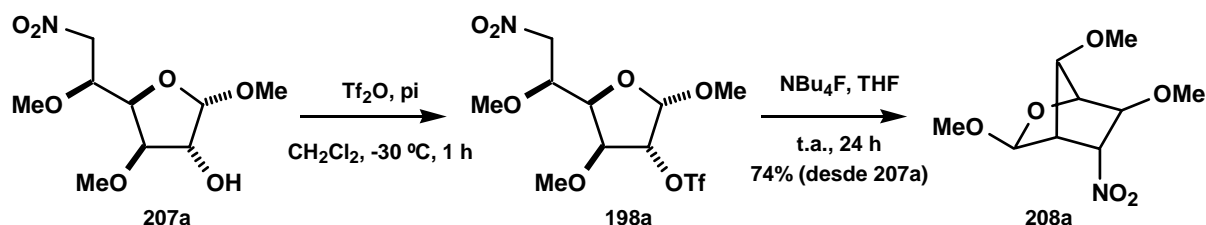


Figura 66: Detalle de los espectros de RMN- ^1H de los derivados **207a** y **207b**.

Una vez separados estos dos idofuranósidos **207a** y **207b**, se procedió a estudiar la reacción de ciclación intramolecular con cada uno de ellos por separado.

En primer lugar, el epímero **207a** se trató con anhídrido triflico y piridina, con objeto de obtener su *O*-trifluorometanosulfonil derivado **198a**, que se sometió directamente a las

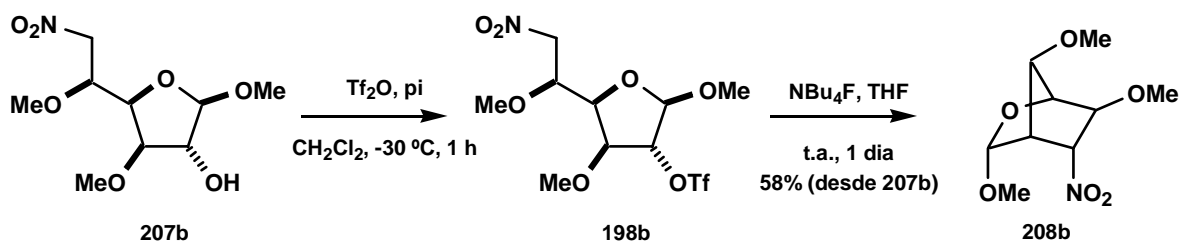
condiciones habituales de ciclación intramolecular de nitronatos, permitiendo ello obtener el bicicloderivado **208a** esperado (**Esquema 68**), al que se le asignó una estructura idéntica a la de su análogo dibencilado **159a** (pág. 133)



Esquema 68

La comparación de los espectros de RMN- ^{13}C de los compuesto **207a** y **208a** permitió constatar que en este último no se observa la señal correspondiente al grupo metileno de la posición C-6 del derivado **207a** de partida. Además, se comprobó que el número de grupos -CH- aumenta en una unidad con respecto a **207a**, justamente la señal a 88.6 ppm asignable al grupo -CH- portador del grupo nitro. Además, la masa obtenida mediante espectrometría de masas para el ión $\{234 [(M+H)^+, 100]\}$ es la esperada para este compuesto.

Procediendo de manera similar, la reacción de **207b** con anhídrido triflico y piridina permitió obtener el *O*-trifluorometanosulfonil derivado **198b** esperado, que se trató directamente con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, obteniéndose con un rendimiento del 58% el bicicloderivado **208b** esperado (**Esquema 69**).



Esquema 69

La comparación de los espectros de RMN- ^{13}C de los compuesto **207b** y **208b** confirmó que tuvo lugar la ciclación deseada, al comprobar que el grupo -CH₂- de la posición C-6 del compuesto de partida **207b**, portador del grupo nitro, se transformó en un grupo -CH-,

justamente la señal a 87.8 ppm. Mediante espectrometría de masas se obtiene la masa del ión {234 [(M+H)⁺, 55]} esperada para este derivado **208b**.

Ambos compuestos se diferencian fácilmente en sus RMN-¹H, en función de las señales correspondientes a sus protones anoméricos.

Así, la disposición *exo* obligada del grupo metoxilo de la posición C-3 de **208a** se constató fácilmente en su espectro de RMN-¹H, cuyo protón anomérico presenta como señal un singulete a 4.61 ppm. Por otra parte, la disposición *endo* del grupo metoxilo de la posición anomérica de **208b** se confirmó también fácilmente a partir de la señal que muestra en su espectro de RMN-¹H su protón anomérico: un doblete a 5.01 ppm ($J_{3,4} = 2.4$ Hz), debido al acoplamiento de H-3 y H-4 (**Figura 67**).

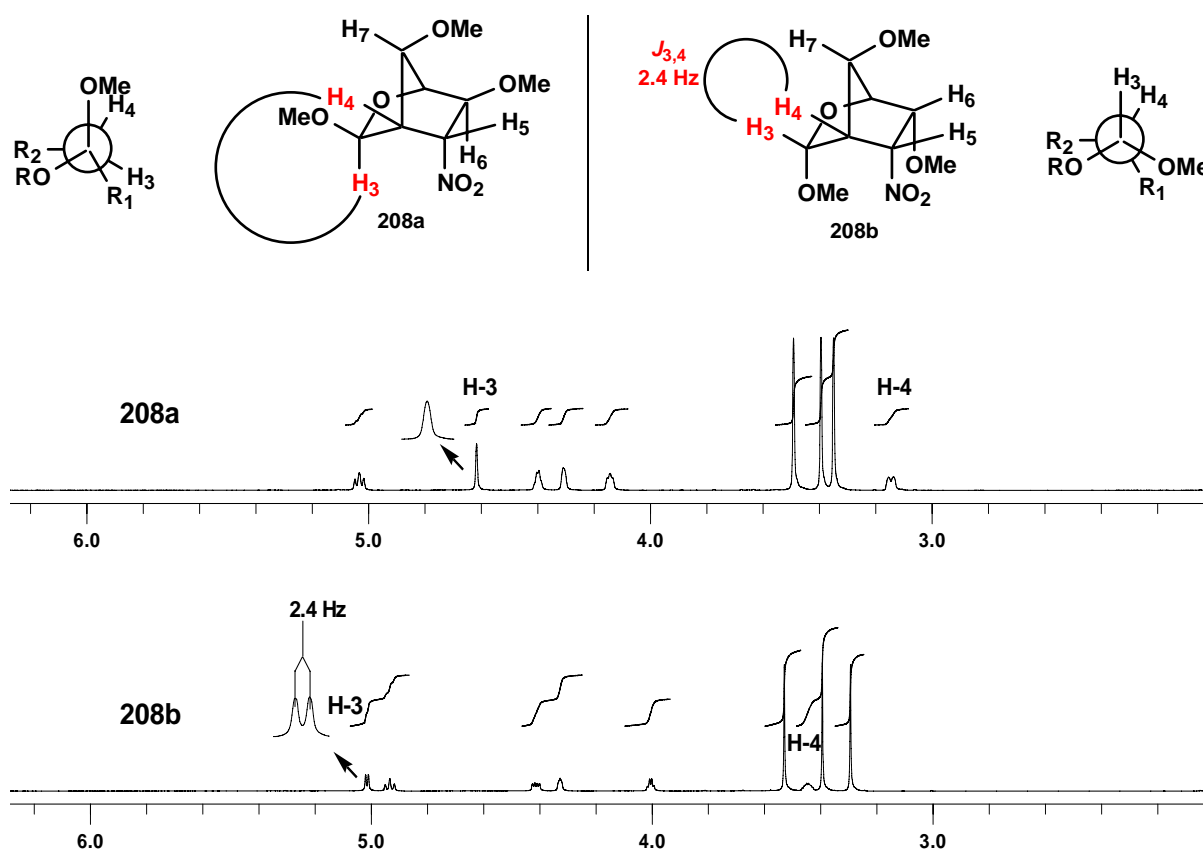


Figura 67: Detalle de los espectros de RMN-¹H de los derivado **208a** y **208b**.

3.2.3.3.- Discusión de resultados.

Una vez llevados a cabo los estudios programados de ciclación intramolecular de los nitronatos de los compuesto **197**, **198a** y **198b** con configuración de L-idosa, dispusimos de datos para una primera estimación de la influencia de la naturaleza de los sustituyentes en las posiciones C-3 y C-5 sobre esta ciclación.

En la **Tabla 4** se recogen los rendimientos obtenidos en los seis casos ensayados.

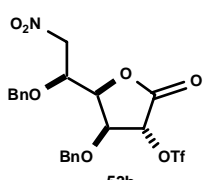
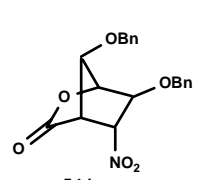
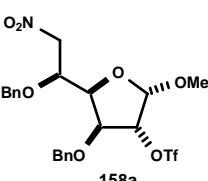
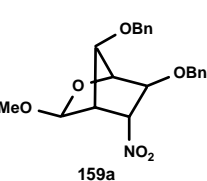
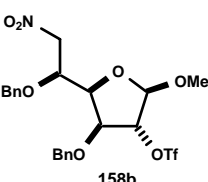
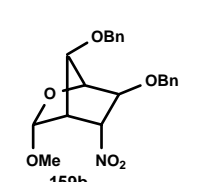
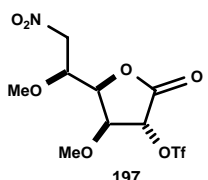
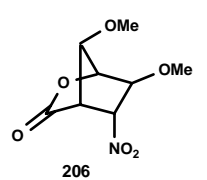
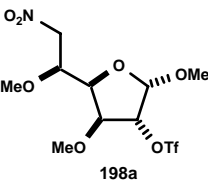
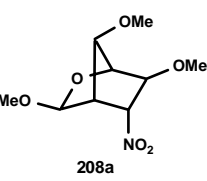
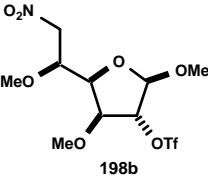
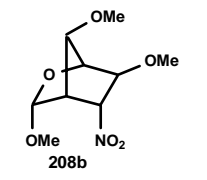
Entrada	Producto partida	Producto final	Rdto (%)
1	 53b	 54d	81
2	 158a	 159a	90
3	 158b	 159b	66
4	 197	 206	65
5	 198a	 208a	74
6	 198b	 208b	58

Tabla 4

A la vista de estos datos, se puede afirmar lo siguiente:

1. Que la ciclación intramolecular del nitronato de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**53b**) transcurre más eficientemente que la ciclación de su análogo, la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**197**), lo que sugiere que el tamaño de los grupos presentes en las posiciones C-3 y C-5 influye en la eficacia de la reacción.
2. Esta influencia también se observa en el caso de los metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos **158a** y **158b** que ciclaron con mayor rendimiento que los metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos **198a** y **198b**.

Además, los resultados obtenidos con los idofuranósidos dimetilados también confirmaron lo encontrado previamente con los análogos dibencilados (pág. 136), en cuanto a lo siguiente:

1. La influencia que tiene en la reacción de ciclación la hibridación sp^2 o sp^3 del carbono anomérico, dado que también ahora se obtuvo mejor rendimiento en el caso del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil- β -L-idofuranósido (**198a**) (con hibridación sp^3) que en el caso de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**197**) (con hibridación sp^2).
2. La influencia que tiene en la reacción de ciclación la configuración α o β del carbono anomérico de los metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos **198a** y **198b**. El menor rendimiento de ciclación obtenido con el derivado **198b** se justifica también ahora por la disposición del grupo metoxilo de C-1, que interfiere la aproximación efectiva del carbono en alfa al grupo nitro al carbono portador del grupo saliente triflato (**Figura 68**).

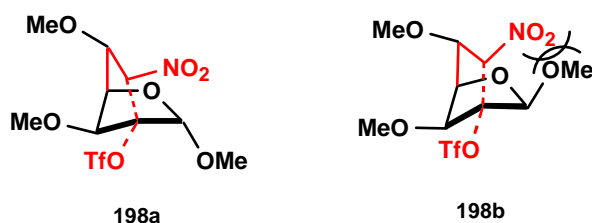
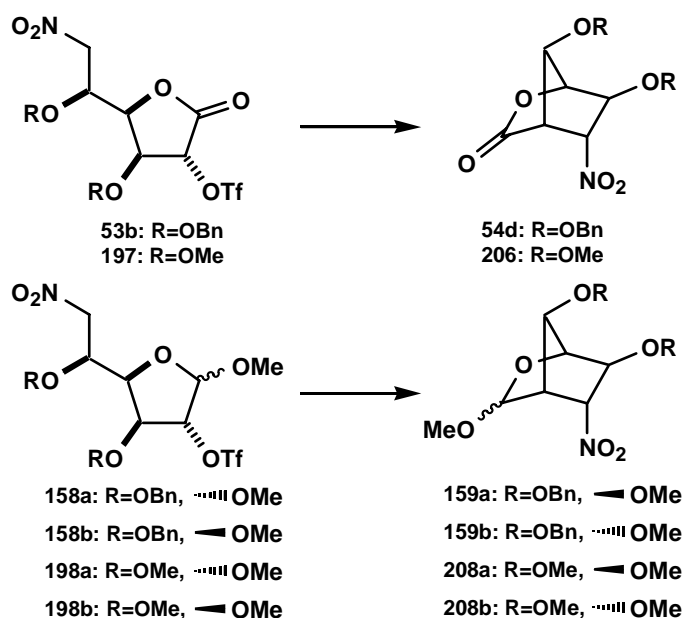


Figura 68

3.2.3.4.- Estudios de modelización molecular de la ciclación intramolecular de nitronatos derivados de la L-idosa.

La metodología de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados a partir de hexosas que está siendo objeto de estudio en nuestro grupo de investigación presenta el inconveniente de que requiere secuencias sintéticas muy largas. Por este motivo se han iniciado en el grupo estudios de mecánica molecular destinados a determinar el efecto de la naturaleza y disposición espacial de los sustituyentes de las posiciones C-1, C-3 y C-5 de las 6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-L-idono-1,4-lactonas **53b** y **197** y de los 6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonyl-L-idofuranósidos **158a,b** y **198a,b**.

Con ello se pretende disponer de un instrumento teórico que permita predecir la viabilidad de este tipo de ciclaciones sin tener que llevarlas a cabo experimentalmente. De esta manera, solo se intentarían en el laboratorio aquellas ciclaciones que sean predichas como favorables en los cálculos teóricos. Nosotros incluimos aquí los estudios correspondientes a estos seis derivados de la L-idosa reflejados en el **Esquema 70**, que se prepararon como se indicó previamente.



Esquema 70

Para llevar a cabo estos estudios teóricos se parte de la hipótesis de que el papel central de los sustituyentes del anillo furánico es actuar como “grupos directores” y por lo tanto su

influencia en la reacción se debe principalmente a efectos estéricos y/o electrostáticos, más que a alteraciones de la estructura electrónica de estos nitrocompuestos. Estos moduladores podrían facilitar o impedir la generación de lo que se denomina “near attack conformations” (o NAC’s), que son en nuestro caso aquellas conformaciones en las cuales los centros reactivos C-2 y C-6 de estos derivados del **Esquema 70** (pág. 147) se encuentran a una distancia igual o menor que la correspondiente a sus superficies de van der Waals.^{154,155}

La metodología basada en la dinámica molecular representa una alternativa a los protocolos más comunes usados para predecir reactividad. Con este algoritmo, el tiempo consumido es mucho menor que con los cálculos de mecánica cuántica y además no depende de los parámetros de calibración necesarios en los cálculos basados en mecanismos moleculares de estados de transición.¹⁵⁶

Nuestros cálculos teóricos predicen que existe una relación directa entre el rendimiento obtenido en las reacciones conducentes a los derivados bicíclicos y el número de “conformaciones reactivas” (RC) observadas en la **Figura 69** (pág. 149). Por lo tanto, aquellos sustratos que tienen un RC mayor son aquellos que dan mayores rendimientos.

Para determinar la influencia de la naturaleza y la disposición estereoquímica de los sutituyentes, se sometieron todas las moléculas a un protocolo de mecánica molecular que empezó con una etapa de minimización de energía de 100 pasos, para aliviar los choques estéricos. En una segunda fase, estas moléculas se sometieron un protocolo de dinámica molecular que comenzó con una etapa de equilibrio con 5 ps y terminó en una fase de producción de 10 ns. Los parámetros utilizados en nuestros cálculos de dinámica molecular fueron parecidos a los empleados en la ruta sintética. Por lo tanto, se usó un valor de temperatura de 300 K y una constante dieléctrica de 7.6, el valor que corresponde al disolvente usado en la síntesis (el tetrahidrofurano).

Los resultados obtenidos se representan en las gráficas de la figura siguiente:

¹⁵⁴ (a) Bruice, T. C.; Lightstone, F. C. “Ground state and transition state contributions to the rates of intramolecular and enzymatic reactions” *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 127. (b) Lightstone, F. C.; Bruice, T. C. “Ground state conformations and entropic and enthalpic factors in the efficiency of intramolecular and enzymatic reactions. 1. Cyclic anhydride formation by substituted glutarates, succinate, and 3,6 endoxo- Δ^4 tetrahydrophthalate monophenyl esters” *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2595.

¹⁵⁵ (a) Peräkylä, M.; Kollman, P. A. “Ab Initio quantum mechanical and molecular dynamical study of intra- and intermolecular anhydride formation” *J. Phys. Chem. A.* **1999**, 103, 8067.

¹⁵⁶ Eksterowicz, J. E.; Houk, K. N. “Transition-state modeling with empirical force fields” *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2439.

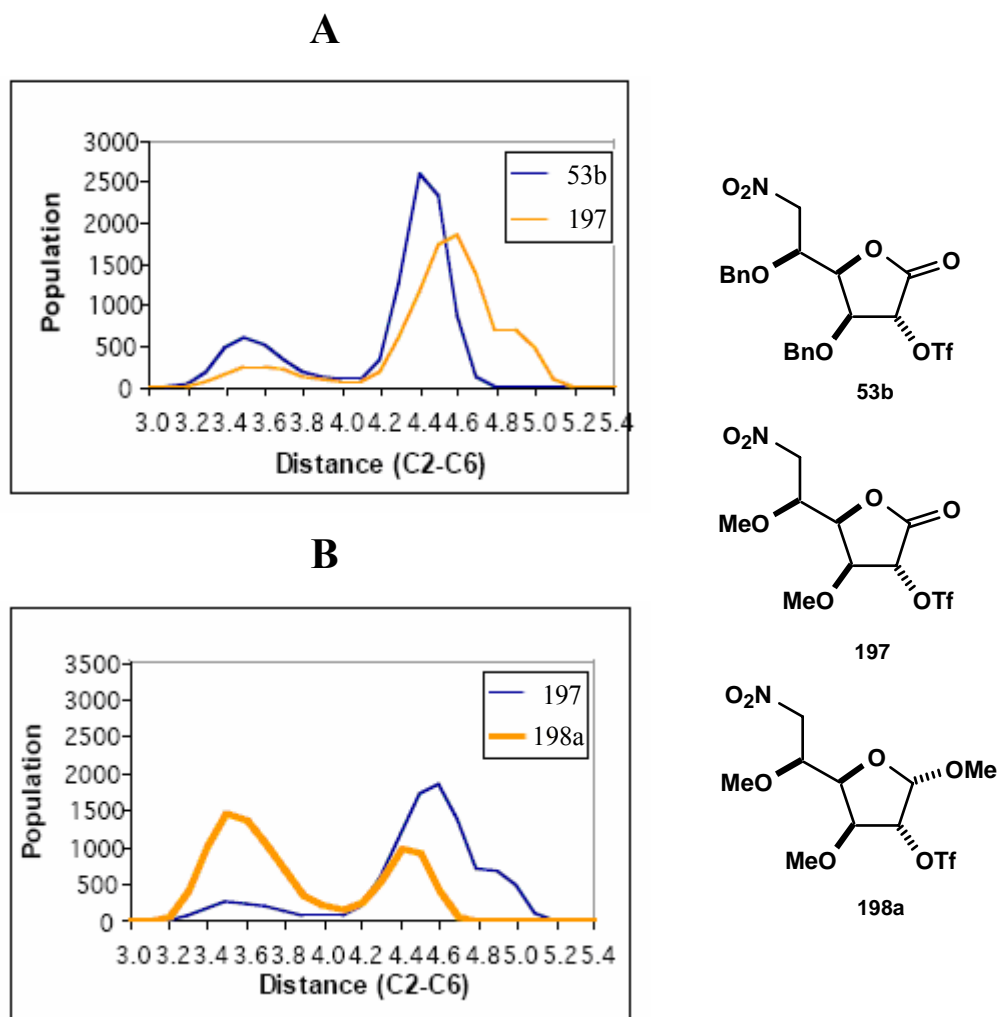


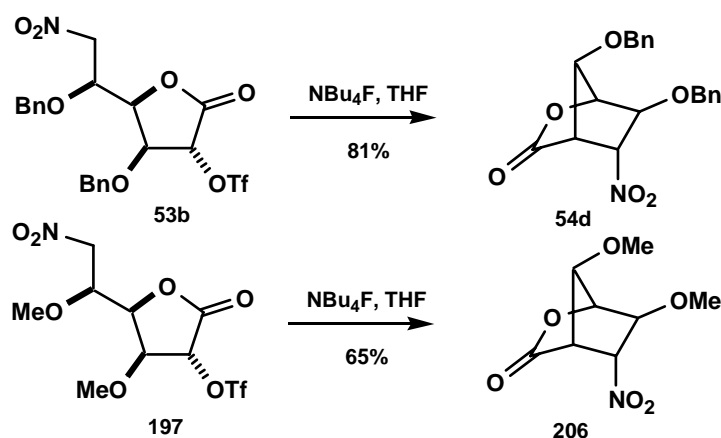
Figura 69

En las gráficas A y B se muestran las distribuciones de población en función de la distancia entre las posiciones C-2 y C-6 de los derivados **53b**, **197** y **198a** de la L-idosa. Se observó que todos los compuestos estudiados presentan un pico en el rango de valores 4.4Å a 5.0Å. Sin embargo, solo aquellos sustratos que generan rendimientos sustanciales presentan un segundo pico a valores que están en torno a las superficies de van der Waals de ambos átomos. Esto nos permite predecir la reactividad de moléculas con sustituyentes en las posiciones C-1, C-3 y C-5 de diferente tamaño, naturaleza y configuración.

En primer lugar, en la **gráfica A** (pág. 149) se comparan distribuciones de población de dos 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonyl-L-idono-1,4-lactonas, que se diferencian entre si en el tamaño de los sustituyentes de las posiciones C-3 y C-5. Concretamente, se comparan los

derivados **53b** y **197**, que poseen grupos benciloxi y grupos metoxilo respectivamente en las posiciones indicadas. La lectura de esta gráfica indica que los grupos más voluminosos presentan un máximo más elevado en torno a las superficies de van der Waals de esas moléculas (~ 3.5 Å). Por lo tanto, estos resultados predicen que la presencia de sustituyentes voluminosos juega un papel importante en la reactividad, ya que actúan como grupos directores, facilitando la aproximación entre las posiciones C-2 y C-6 implicadas directamente en la reacción.

Estas predicciones teóricas concuerdan con los resultados experimentales obtenidos al llevar a cabo las reacciones de C-alkilación intramolecular de los nitronatos de los compuestos **53b** y **197** (Esquema 71).

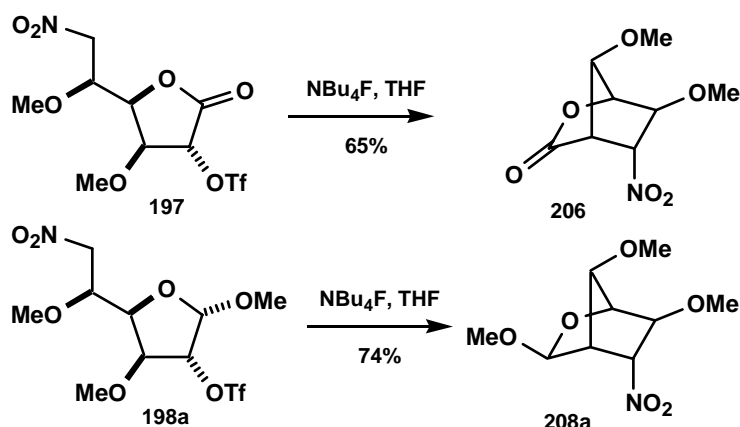


Esquema 71

Siguiendo con nuestros estudios de dinámica molecular, se analizó a continuación el efecto de la naturaleza del sustituyente de la posición C-1 en la reacción de ciclación intramolecular. Para ello se compararon las funciones de distribución poblacional de la lactona **197** y del furanósido **198a** (gráfica B, pág. 149), con un grupo carbonilo y un grupo metoxilo respectivamente en la posición anomérica. Se observó que el compuesto **198a** tiene un mayor número de “conformaciones reactivas” que el derivado **197** en torno a los valores de las superficies de van der Waals. La carga positiva inducida en la posición C-2 por el grupo carbonilo de **197** debería promover el ataque nucleofílico del átomo de carbono cargado negativamente de la posición C-6. De ahí que en un principio se pensara que la sustitución de este grupo carbonilo por un metoxilo disminuiría la reactividad del proceso. Sin embargo, los cálculos teóricos llevados a cabo predicen que los derivados con un grupo metoxilo en C-1

ciclan con mayor facilidad que aquellos que presentan un grupo carbonilo. Este comportamiento indica que la flexibilidad del anillo furánico, debida a la presencia del grupo metoxilo, predomina sobre el efecto de retirada de carga.

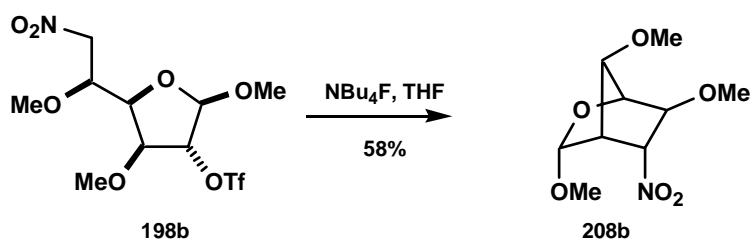
Estas predicciones teóricas se compararon con los resultados experimentales obtenidos, indicados en el **Esquema 72**.



Esquema 72

Se observa que los rendimientos obtenidos en las reacciones de C-alquilación intramolecular de los nitronatos de los derivados **197** y **198a** son diferentes, siendo mayor cuando el producto de partida presenta un grupo metoxilo en la posición C-1, lo que coincide con los cálculos teóricos.

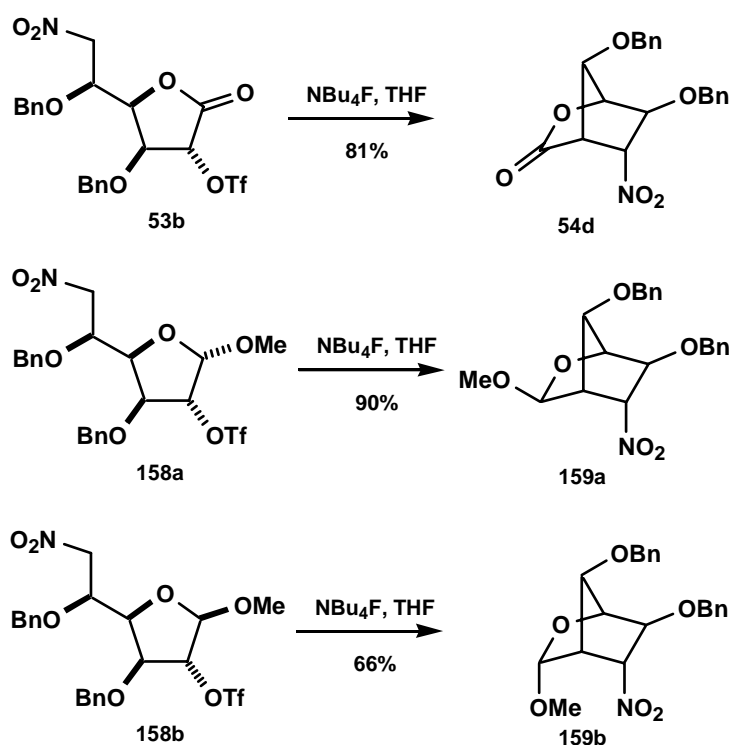
Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de ciclación intramolecular con el isómero **198b**, cuyo carbono anomérico presenta una configuración *R*, se observó que el proceso tiene lugar con un rendimiento inferior al obtenido en el caso de la lactona **197**, lo que parece contradecir las predicciones teóricas (**Esquema 73**, pág. 151).



Esquema 73

El resultado obtenido con el isómero *R* se atribuyó al impedimento estérico, ya que a pesar de que el ciclo presenta una mayor flexibilidad, el grupo metoxilo se encuentra dispuesto en la cara del anillo por donde se aproxima el nucleófilo, dificultando así su ataque a la posición C-2, como se indica en la **Figura 68** (pág. 146).

Los experimentos realizados con los derivados dibencilados **53b**, **158a** y **158b**, que se diferencian entre si en la naturaleza del sustituyente y la stereoquímica de la posición C-1, indicaron un comportamiento análogo, tal y como se muestra en el **Esquema 74**.



Esquema 74

Se observó que el rendimiento obtenido en la reacción de C-alquilación intramolecular del derivado **158a**, cuyo carbono anomérico presenta una configuración *S*, era mayor que el obtenido con el compuesto **53b**, con un grupo carbonilo en esa posición. Sin embargo, cuando el producto de partida fue el derivado **158b**, con configuración *R* en C-1, el rendimiento de la reacción fue menor que en el caso de la lactona **53b**.

Estos resultados concuerdan con las predicciones teóricas obtenidas en los estudios de dinámica molecular llevados a cabo.

Estos estudios teóricos realizados en nuestro grupo de investigación sobre la reactividad de nitronatos de idonolactonas y idofuranósidos, basadas en cálculos de mecánica molecular, constituyen los primeros intentos en el análisis de procesos intramoleculares de estos sustratos. Nuestros resultados indican claramente que tanto la configuración como el modelo de sustitución juegan un papel importante en la reactividad de los azúcares.

Los resultados experimentales validaron las predicciones de que los grupos más voluminosos en las posiciones C-3 y C-5 de las lactonas de configuración L-idosa favorecen la reacción de *C*-alquilación intramolecular conducentes a los compuestos bicíclicos por dirección estérica. Por otra parte, la presencia de un grupo metoxilo de los idofuranósidos, con configuración *S* en la posición C-1, promueve esta reacción intramolecular debido a un aumento en la flexibilidad del anillo.

3.3.- Incorporación del (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-benciloxi-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidrox ciclopentanocarboxilato de metilo en péptidos: Síntesis del Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidrox ciclopentanocarboxil)-Phe-Pro-OMe.

3.3.1.- Antecedentes.

Los analgésicos opiáceos constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad por los receptores opioides y como consecuencia de la activación de estos receptores inducen analgesia de elevada intensidad. Su representante principal es la morfina (**Figura 70**), un alcaloide pentacíclico existente en la especie *papaver somniferum* (amapola del opio).

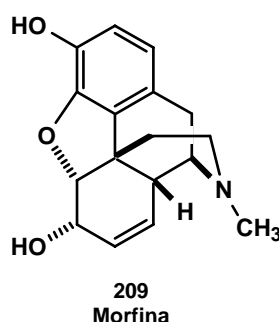


Figura 70

Su capacidad de inducir analgesia por estimulación eléctrica de determinados núcleos del neuroeje estimuló la búsqueda de ligandos endógenos que utilizaran fisiológicamente esos receptores y que por lo tanto fuesen capaces de inducir las acciones farmacológicas propias de la morfina. Estos ligandos, denominados ligandos opioides, ejercen sus acciones biológicas a través de tres tipos de receptores opioides identificados como μ , κ , δ .¹⁵⁷ El desarrollo de ligandos tanto peptídicos¹⁵⁸ como no peptídicos¹⁵⁹ permitió llevar a cabo estudios funcionales eficientes de estos receptores. Concretamente, experimentos llevados a cabo en ratones sobre los receptores de tipo μ han demostrado que estos median la mayoría de las acciones opioides,

¹⁵⁷ (a) Lord, J. A. H.; Waterfield, A. A.; Hughes, J.; Kosterlitz, H. W. "Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors" *Nature* **1977**, 267, 495. (b) Kieffer, B. L. "Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides" *Cell. Mol. Neurobiol.* **1995**, 15, 615.

¹⁵⁸ (a) Hruby, V. J.; Agnes, R. S. "Conformation-activity relationships of opioid peptides with selective activities at opioid receptors" *Biopolymers* **1999**, 51, 391. (b) Hruby, V. J.; Balse, P. M. "Conformational and topographical considerations in designing agonist peptidomimetics from peptide leads" *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 945.

¹⁵⁹ (a) Portoghese, P. S. "The role of concepts in structure activity relationship studies of opioid ligands" *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1927. (b) Portoghese, P. S. "From models to molecules: opioid receptor dimers, bivalent ligands, and selective opioid receptor probes" *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2259.

incluyendo la analgesia y la tolerancia.¹⁶⁰ Por lo tanto, ligandos selectivos de este tipo de receptor podrían ser candidatos muy útiles como fármacos.

En 1979 se aislaron varios péptidos opioides mediante la digestión enzimática de la β -caseína, que presentaron una actividad análoga a la morfina. El principal fue el heptapéptido **H-Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-OH**, denominado β -casomorfina-7, debido a su origen, actividad y longitud de su cadena. Se aisló también un tetrapéptido estructuralmente relacionado con las β -casomorfinas, denominado morficeptina (**Tyr-Pro-Phe-Pro-NH₂**)¹⁶¹ (**Figura 71**), que resultó ser un agonista altamente selectivo de los receptores opioides de tipo μ . Este péptido es unas 50-100 veces más activo que la β -casomorfina.

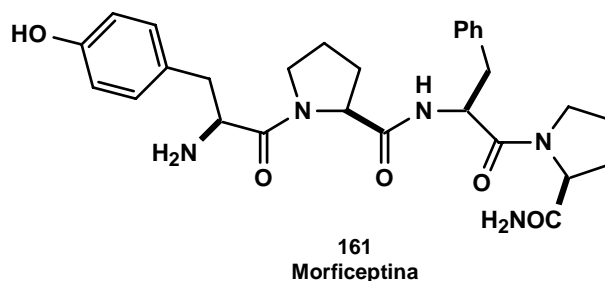


Figura 71

Su composición de aminoácidos y su selectividad son muy similares a los de la endorfina-1 (**Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂**, EM-1) y de la endorfina-2 (**Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂**, EM-2), dos péptidos opioides endógenos aislados en 1997 por Zadina y col. del cerebro bovino y del cerebro humano.¹⁶² La endorfina-2 y la morficeptina, que se diferencian estructuralmente solo en el aminoácido de la posición cuatro (Phe o Pro), presentan una secuencia *N*-terminal (**Tyr-Pro-Phe**) diferente de la secuencia *N*-terminal característica de los péptidos opioides típicos (**Tyr-Gly-Gly-Phe**). Se ha demostrado que los aminoácidos aromáticos (**Tyr-1**, **Phe-3** o **Phe-4**) de la endorfina-2 y de la morficeptina son elementos estructurales muy importantes en la

¹⁶⁰ Matthes, H. W.; Maldonado, R.; Simonin, F.; Valverde, O.; Slowe, S.; Kitchen, I.; Befort, K.; Dierich, A.; Le Meur, M.; Dolle, P.; Tzavara, E.; Hanoune, J.; Roques, B. P.; Kieffer, B. L. "Loss of Morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene" *Nature*. **1996**, 383, 819.

¹⁶¹ Chang, K. J.; Killian, A.; Hazum, E.; Cuatrecasas, P.; Chang, J. K. "Morphiceptin (H-Tyr-Pro-Phe-Pro-NH₂): a potent and specific agonist for Morphine (μ) receptors" *Science* **1981**, 212, 75.

¹⁶² Zadina, J. E.; Hackler, L.; Ge, L. J.; Kastin, A. J. "A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor" *Nature* **1997**, 386, 499.

interacción con el receptor, confiriéndole al ligando una elevada selectividad por los receptores opioides de tipo μ .

En un esfuerzo por desarrollar nuevos candidatos para medicamentos con actividad analgésica, se han llevado a cabo diversas modificaciones químicas destinadas a mejorar las propiedades farmacológicas de la morficeptina.¹⁶³ Destacaremos aquí, por estar directamente relacionado con nuestro trabajo de tesis, la síntesis del análogo **162**, en el que la prolina ha sido reemplazada por el ácido 2-aminociclopentanocarboxílico cispentacina (**15**), dando lugar a un peptidomimético farmacológicamente más activo que el péptido original (**Figura 72**).¹⁶⁴

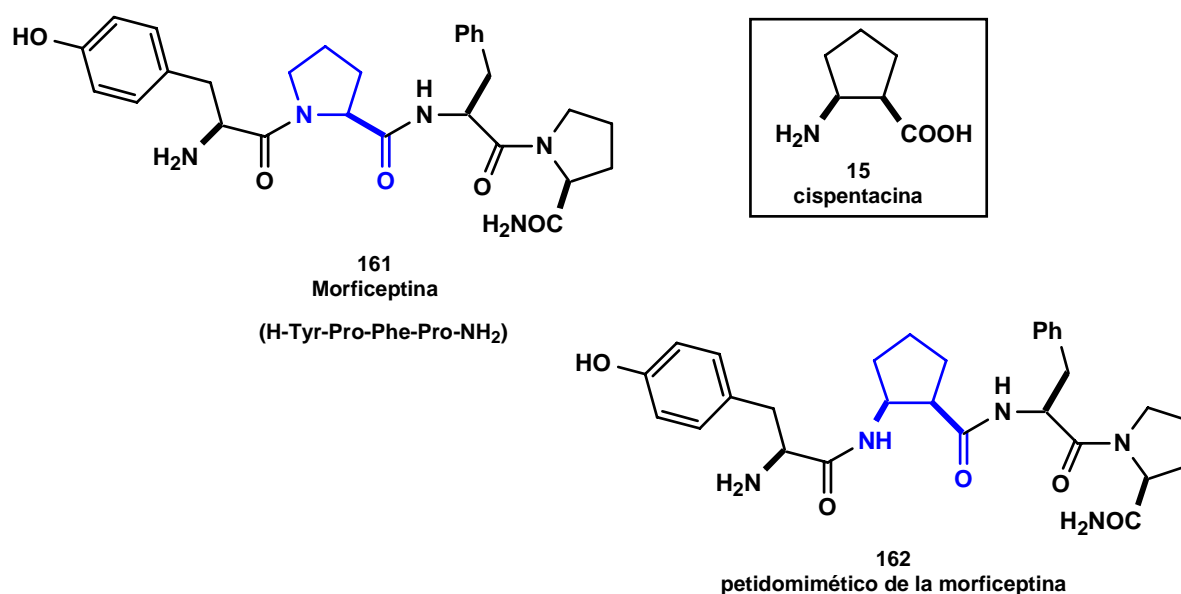


Figura 72

¹⁶³ (a) Janecka, A.; Fichna, J.; Wiercioch, R.; Mirowski, M. "Synthesis of novel morphiceptin analogues modified in position 3 and their to μ -opioid receptors in experimental mammary adenocarcinma" *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3855. (b) Fichna, J.; Chung, N.; Costentin, J.; Schiller, P. W.; Janecka, A. "[Dmt¹, D-1-Nal³]morphiceptin, a novel opioidpeptide analog with high analgesic activity" *Peptides* **2008**, *29*, 633. (c) Pil, J.; Van der Veken, P.; Bal, G.; Augustyns, K.; Haemers, A.; Tytgat, J. "Synthesis and electrophysiological characterization of cyclic morphiceptin analogues" *Biochemical Pharmacology* **2004**, *67*, 1887.

¹⁶⁴ (a) Probsti, A.; Schiller, P. W.; Goodman, M. "Biological and conformational studies of [Val⁴]morphiceptin analogs incorporating cis-2-aminocyclopentane carboxylic acid as a peptidomimetic for proline" *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 364. (b) Mierke, D. F.; Nossner, G.; Schiller, P. W.; Goodman, M. "Morphiceptin analogs containing 2 aminocyclopentane carboxylic acid as a peptidomimetic for proline" *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 35.

3.3.2.- Plan de trabajo.

Con objeto de abordar nuestro tercer objetivo de tesis doctoral, una vez sintetizado el ácido (1S,2R,3S,4S,5R)-5-amino-2,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxílico (**55d**, Esquema 55, pág. 119) un análogo de la cispentacina, se abordó inmediatamente la preparación de un nuevo peptidomimético de la morficeptina, resultado de reemplazar su unidad de prolina por nuestro β-aminoácido ciclopentanocarboxílico trihidroxilado **55d** (Figura 73).

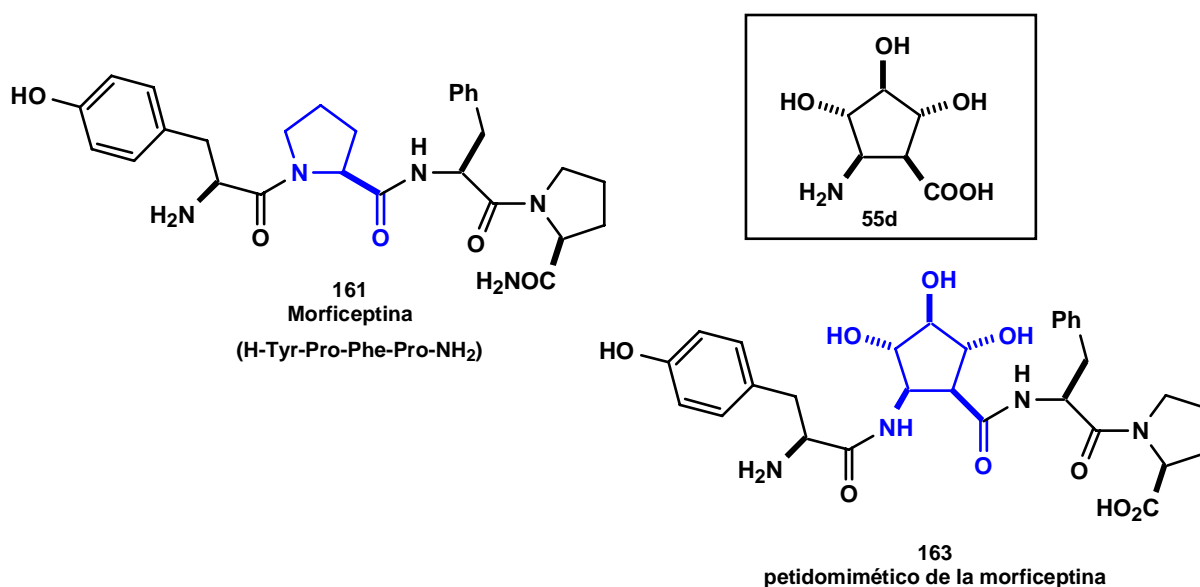
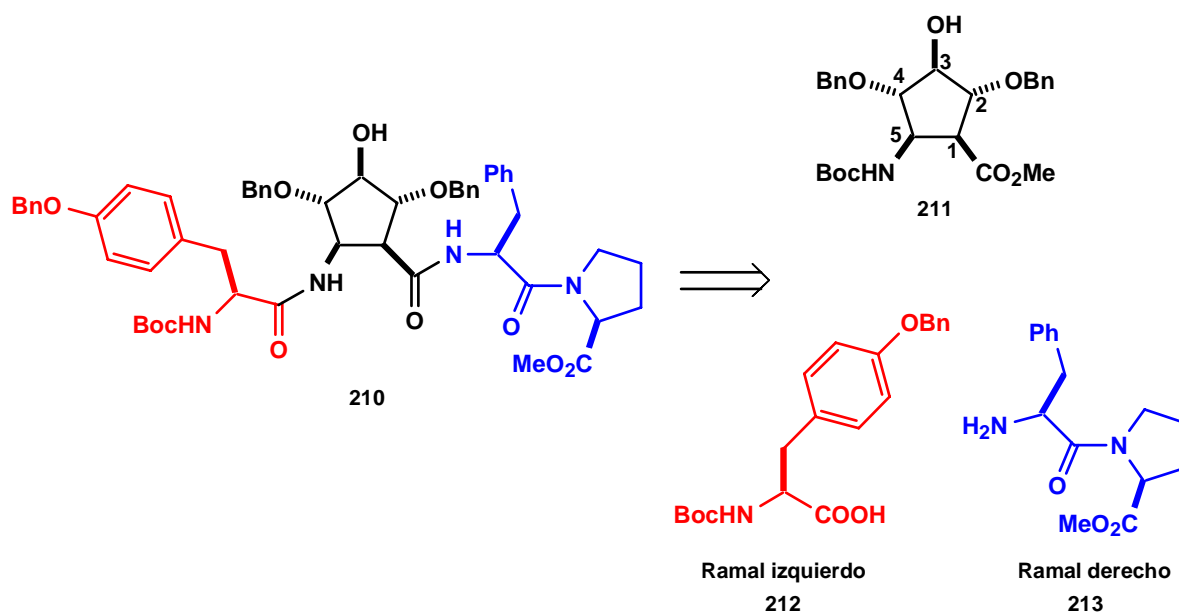


Figura 73

La preparación de este objetivo sintético requiere emplear el derivado **211** (Esquema 75, pág. 161) del β-aminoácido **55d**, el (1S,2R,3S,4S,5R)-2,4-benciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo, que ha sido funcionalizado convenientemente para abordar la formación de los enlaces peptídicos, dado que incluye la múltiple protección siguiente:

1. Protección como benciloxi de los grupos hidroxilo de las posiciones 2 y 4, que está facilitada por la ruta de síntesis de este compuesto, como se puede ver más adelante (pág. 162).
2. Protección del grupo amino como Boc.
3. Activación del grupo carboxilo como metiléster.

Se optó por dejar libre el grupo hidroxilo de la posición C-3, dado que se trata de un grupo muy impedido estéricamente y consiguientemente difícil de proteger, como se ha comprobado previamente en nuestro grupo de investigación en casos similares (**Esquema 75**).¹⁶⁵



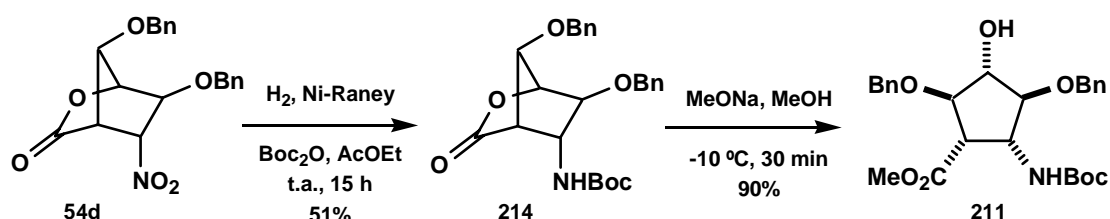
Esquema 75

Nuestro plan de síntesis de este peptidomimético, el tetrapéptido Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxil)-Phe-Pro-OMe (**210**), implica acoplar al β-aminoácido **211** los ramales izquierdo y derecho de la morficeptina, que son el aminoácido comercial Boc-Tyr-(Bn)-OH (**212**) y el dipéptido Boc-Phe-Pro-OMe (**213**), ambos convenientemente funcionalizados para su incorporación en péptidos.

¹⁶⁵ Tesis de Licenciatura, Fernando Fernández Nieto “Estudios preliminares de diseño y síntesis del péptido del ácido (1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-amino-2,2-dimetil-tetrahidrociclopenta-[1,3]-dioxo-6-metoxi-5-carboxílico” Santiago de Compostela, **2005**.

3.3.3.- Trabajo realizado.

De acuerdo con nuestro plan de trabajo, se llevó a cabo en primer lugar la preparación del (1S,2R,3S,4S,5R)-2,4-benciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**211**), que se obtuvo fácilmente introduciendo en la ruta de síntesis de su análogo no protegido **55d** (pág. 119) las modificaciones que se indican a continuación (Esquema 76).



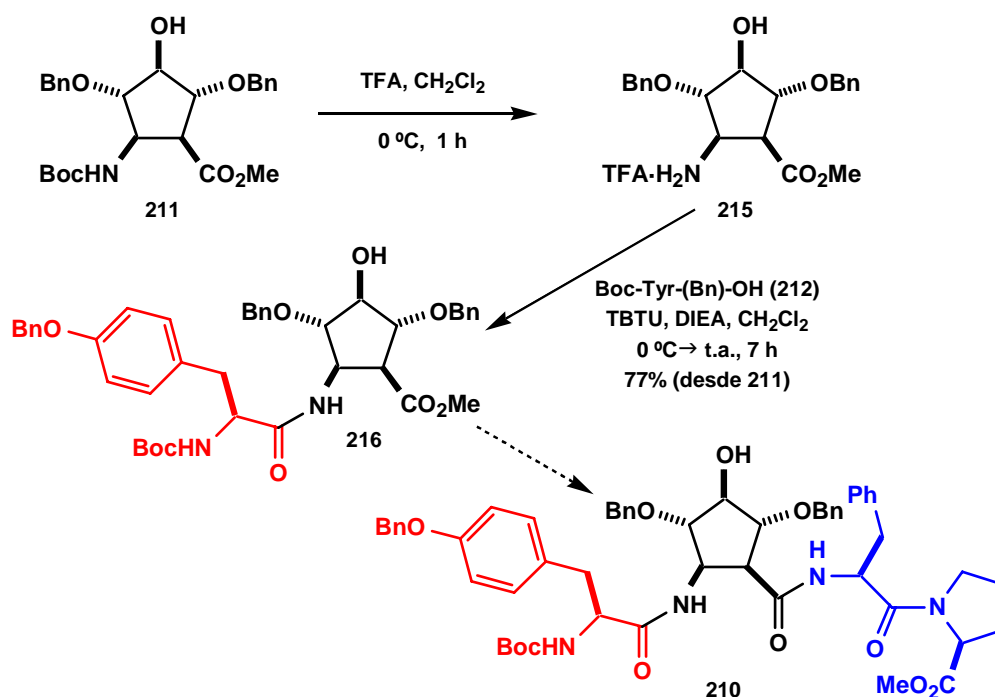
Esquema 76

Así, el derivado **54d** se sometió, en presencia de anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo, a una hidrogenación catalítica con níquel Raney, obteniéndose en un rendimiento del 51% el compuesto **214**, que se caracterizó fácilmente en base a sus propiedades espectroscópicas. Así, su espectro de RMN-¹H mostró un singulete a 1.46 ppm de nueve hidrógenos, debido a los tres metilos de su grupo *tert*-butoxicarbonilo. Además, en su espectro de RMN-¹³C se observan las señales características de su grupo *tert*-butoxicarbonilo: a 28.2 ppm la señal de sus tres metilos, a 80.2 ppm la señal de su carbono cuaternario y a 154.7 ppm la señal correspondiente a su grupo carbonilo. En su espectro de IR se observa una banda a 1693 cm⁻¹, característica del grupo carbonilo de uretanos.

A continuación, el tratamiento del compuesto **214** con cantidades catalíticas de metóxido sódico a baja temperatura, dio lugar a la apertura de su anillo lactónico, aislándose al cabo de 30 minutos en un 90% de rendimiento el β-aminoéster **211** deseado, con los dos grupos amino y carboxilo adecuadamente protegidos para su incorporación en péptidos. Su espectro de RMN-¹³C mostró las señales características del grupo éster [a 52.1 ppm la señal del OCH₃ y a 172.8 ppm la señal correspondiente al grupo carbonilo]. La masa del ión {472 [(M+H)⁺, 41]} y la fórmula molecular [calculado para C₂₆H₃₃NO₇: C 66.22, H 7.05, N 2.97; encontrado C 66.19, H 7.17, N 2.93], obtenidas de su espectro de masas y de su análisis elemental respectivamente, fueron las esperadas para este β-aminoéster **211**.

De esta forma se preparó el (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-benciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**211**), análogo de la cispentacina, con sus grupos amino y carboxilo protegidas como Boc y como éster, respectivamente. Esta protección ortogonal permite desproteger selectivamente ambos grupos funcionales sin afectar a los demás sustituyentes del ciclopentano, dado que en condiciones ácidas moderadas se puede desproteger el grupo amino y en condiciones básicas el grupo carboxilo.

Una vez obtenido este componente central del peptidomimético **210**, se abordó a continuación su preparación siguiendo protocolos clásicos de síntesis de péptidos, optando por realizar en primer lugar el acoplamiento del aminoácido central con su ramal izquierdo, tal y como se indica en el siguiente esquema:

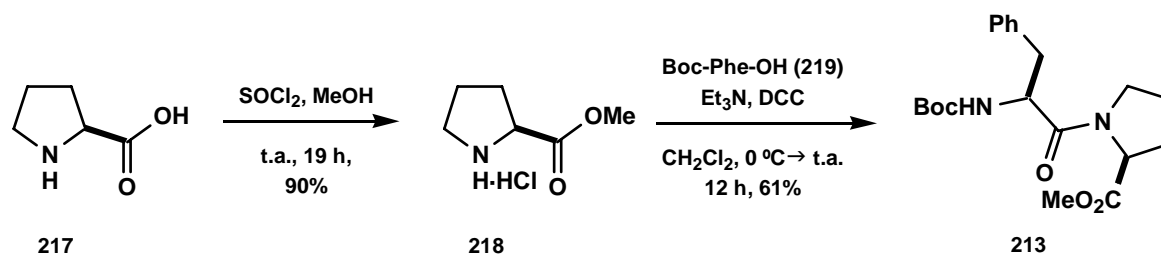


Esquema 77

La reacción del β-aminoéster **211** con ácido trifluoroacético a baja temperatura permitió desproteger selectivamente su extremo amino, obteniéndose el derivado **215** como puso fácilmente en evidencia su espectro de RMN-¹H, que no incluye las señales características del grupo *tert*-butoxicarbonilo presente en su precursor **211**. Este compuesto se hizo reaccionar directamente con el complejo formado entre el aminoácido comercial Boc-Tyr-(Bn)-OH **212** y TBTU en diclorometano y diisopropiletilamina, aislándose al cabo de 7 horas el dipéptido

216 en un 77% de rendimiento, como un sólido blanco, que se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas, entre las que cabe destacar la presencia en su espectro de RMN-¹³C de tres señales a 157.6 ppm, a 171.1 ppm y a 172.4 ppm, debidas a los tres grupos carbonilo del dipéptido. La masa molecular obtenida mediante espectrometría de masas de alta resolución [calculado para C₄₂H₄₉N₂O₉⁺ (MH⁺): 725.3432. Encontrado: 725.3431. Δm=1x10⁻⁴] es la esperada para este compuesto.

Como paso previo a la transformación de este dipéptido **216** en nuestro objetivo sintético actual, el peptidomimético Boc-Tyr-(Bn)-((1S,2R,3S,4S,5R)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclo-pentanocarboxil)-Phe-Pro-OMe (**210**), fue necesario preparar en primer lugar su ramal derecho a partir de los dos aminoácidos comerciales que lo componen: la prolina (**217**) y la Boc-fenilalanina **219**. La síntesis de este fragmento se llevó a cabo como se indica en el esquema siguiente:

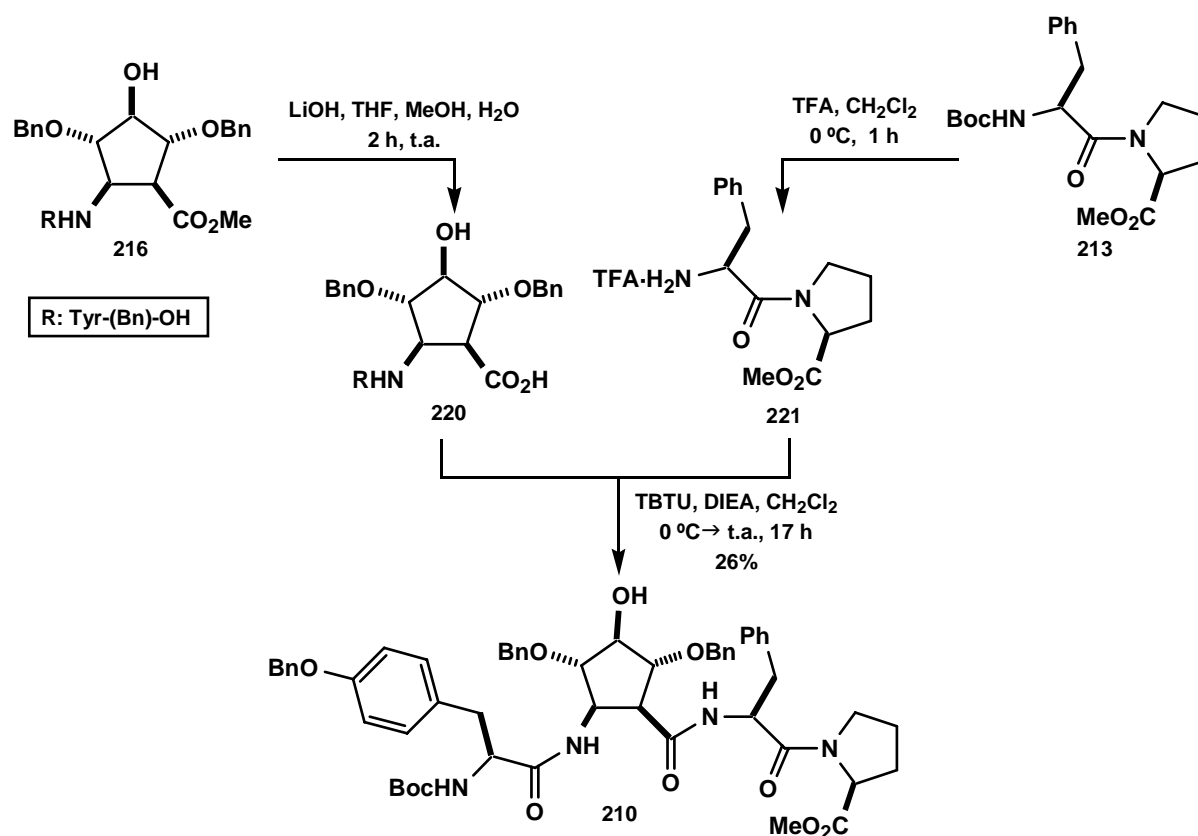


Esquema 78

Procediendo como se indica en la bibliografía,¹⁶⁶ se llevó a cabo en primer lugar la esterificación del grupo carboxilo de la prolina con cloruro de tionilo y metanol, obteniéndose con un 90% de rendimiento el aminoéster **218**, como un aceite espectroscópicamente puro. La caracterización de este compuesto se hizo en base a sus propiedades espectroscópicas, idénticas a las descritas en la bibliografía, entre las que cabe destacar las señales de su grupo metoxilo: en su espectro de RMN-¹H un singulete a 3.79 ppm y en su espectro de RMN-¹³C una señal a 54.7 ppm. Finalmente, para el acoplamiento entre el hidrocloreuro de prolina **218** y el derivado comercial **219** de la fenilalanina se usó DCC como agente acoplante y trietilamina como base, aislándose, después de 12 horas de reacción, el dipéptido Boc-Phe-Pro-OMe (**213**) como una mezcla de rotámeros, como pusieron claramente de manifiesto sus

propiedades espectroscópicas, idénticas a las descritas en la bibliografía.¹⁶⁷ Así, en su espectro de RMN-¹³C se observan para el rotámero mayoritario las señales características del fragmento de la fenilalanina introducido [entre las que destacamos: las señales del grupo *terc*-butoxicarbonilo (a 27.6 ppm los tres metilos, a 78.6 ppm el carbono cuaternario) y la señal a 46.1 ppm de su -CH₂-], junto con las señales a 154.6 ppm, a 170.0 ppm y a 171.6 ppm, correspondientes a los tres grupos carbonilo del dipéptido.

Prosiguiendo con nuestro plan sintético, una vez preparado dipéptido **213**, se afrontó su acoplamiento con el dipéptido **216** sintetizado previamente, con objeto de preparar nuestro objetivo sintético **210** (Esquema 79).



Esquema 79

¹⁶⁶ Trotter, N. S.; Brimble, M. A.; Harris, P. W. R.; Callis, D. J.; Sieg, F. "Synthesis and neuroprotective activity of analogues of glycyl-L-prolyl-L-glutamic acid (GPE) modified at the α -carboxylic acid" *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 501.

¹⁶⁷ Yokokawa, F.; Sameshima, H.; In, Y.; Minoura, K.; Ishidab, T.; Shioiri, T. "Total synthesis and conformational studies of ceratospongamide, a bioactive cyclic heptapeptide from marine origin" *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8127.

Para llevar a cabo este acoplamiento, fue necesario en primer lugar desproteger el grupo amino de **213** y el grupo carboxilo de **216**. Con este propósito, el dipéptido **216** se trató con hidróxido de litio a temperatura ambiente durante dos horas, aislándose el derivado **220**, que se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional. Su espectro de RMN-¹H permitió establecer que había tenido lugar la hidrólisis del grupo éster dado que no incluye la señal del grupo metoxilo presente en su precursor **216**.

Por otra parte, el tratamiento del dipéptido Boc-Phe-Pro-OMe (**213**) con ácido trifluoroacético a baja temperatura permitió desproteger selectivamente su extremo amino, como puso fácilmente en evidencia el espectro de RMN-¹H del compuesto resultante **221**, que no incluye las señales características del grupo *tert*-butoxicarbonilo presente en su precursor **213**.

Finalmente, la reacción de acoplamiento de los dipéptidos **220** y **221** se llevó a cabo con TBTU y diisopropiletilamina en diclorometano seco, obteniéndose al cabo de 17 h de reacción el péptido **210** deseado en un 26% de rendimiento. En su espectro de RMN-¹³C se observan, entre otras, cinco señales a 157.7 ppm, a 169.8 ppm, a 170.7 ppm, a 171.7 ppm y a 172.1 ppm, correspondientes a sus cinco grupos carbonilo. La masa obtenida mediante espectrometría de masas de alta resolución [calculado para C₅₆H₆₅N₄O₁₁⁺ (MH⁺): 969.4644. Encontrado: 969.4651. Δm=7x10⁻⁴] es la esperada para este compuesto.

Actualmente en nuestro grupo de investigación se trabaja en la repetición de esta ruta sintética a mayor escala con objeto de obtener una cantidad suficiente de este tetrapéptido para transformarlo en su derivado **163**, con los grupos hidroxilo del ciclopentano, así como el grupo amina de su tirosina y el grupo éster de su prolina libres. Se pretende llevar a cabo estudios farmacológicos similares a los llevados a cabo previamente con el peptidomimético **162** de la morficeptina (**Figura 74**).

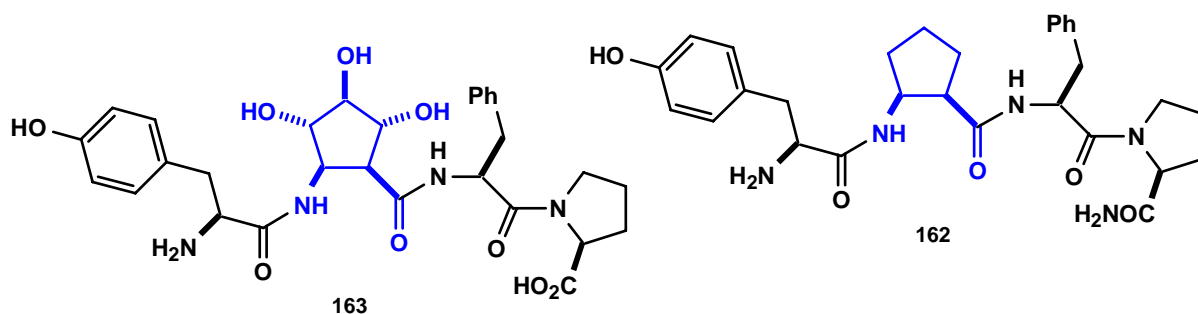


Figura 74

3.4.- Estudios sobre la síntesis de ácidos 2-aminociclopentano-carboxílicos polihidroxiados. III: Síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol.

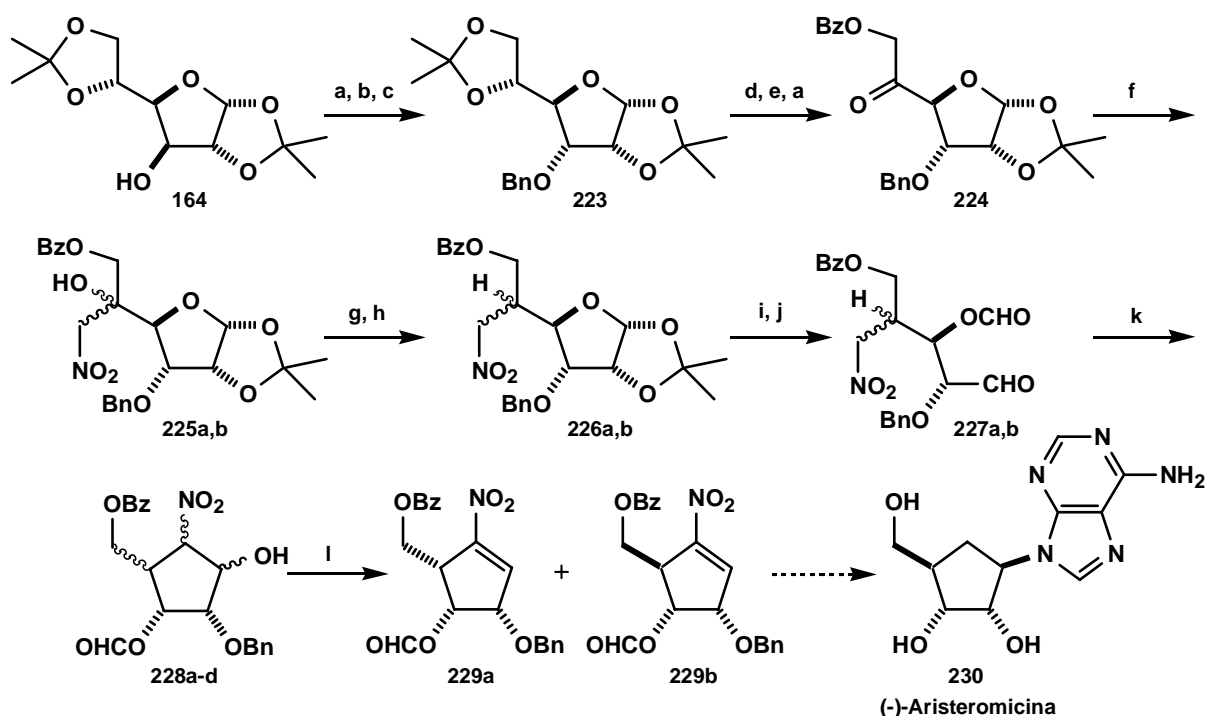
3.4.1.- Bases para el desarrollo de una nueva ruta de síntesis general de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos.

La metodología sintética de preparación de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados basada en la C-alkilación intramolecular de nitronatos de 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactonas o de 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos expuesta en los apartados previos de esta memoria presenta importantes limitaciones, ya que los requerimientos estereoquímicos de la etapa clave de C-alkilación intramolecular determinan que *a priori* solo sea aplicable a ocho de las dieciséis hexosas (la D-glucosa, la D-idosa, la D-alosa, la D-talosa y sus correspondientes formas de la serie L). Además, estudios realizados en nuestro grupo de investigación, adicionales a los descritos en esta memoria, han puesto de manifiesto que las limitaciones son aún mayores, pues la reacción de ciclación solo funciona para cuatro de las ocho hexosas mencionadas: la D-glucosa, la L-glucosa, la D-idosa y la L-idosa. Por otra parte, aunque esta metodología permitiría sintetizar enantioselectivamente cuatro de los treinta y dos β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados, las rutas requeridas son extraordinariamente largas y laboriosas.

Por ello, decidimos explorar posibilidades alternativas de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados que fuesen aplicables al panel completo de las hexosas y que permitieran seguir explotando las posibilidades de creación de diversidad química que ofrecen los carbohidratos con la potencialidad sintética de los nitrocompuestos para formar enlaces carbono-carbono, previamente a la transformación del grupo nitro en el grupo amino de los aminoácidos a preparar.

A la hora de buscar referentes bibliográficos que fuesen de utilidad para formular esta segunda estrategia de síntesis de β -aminoácidos, encontramos un precedente bibliográfico que podría ser de utilidad para nuestros propósitos. Efectivamente, I. Kitagawa y col. describieron en 1990 una síntesis de (-)-Aristeromicina (**230**) a partir de la D-glucosa, que llevaron a cabo como se indica en el **Esquema 80** (pág. 170).¹⁶⁸

¹⁶⁸ Yoshikawa, M.; Okaichi, Y.; Cheon Cha, B.; Kitagawa, I. "Synthesis of (-)-aristeromycin from D-glucose" *Tetrahedron* **1990**, *21*, 7459.



(a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 (-78°C , 1 h); (b) NaBH_4 , 95% aq. EtOH (2°C , 1.5 h); (c) BnCl , NaH , DMF (25°C , 1.5 h); (d) 80% aq. AcOH (25°C , 24 h); (e) BzCl , pi , CH_2Cl_2 (2°C , 1 h); (f) CH_3NO_2 , KF, éter 18-corona-6, DMF (25°C , 3 h); (g) Ac_2O , $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25°C , 3 h); (h) NaBH_4 , 95% aq. EtOH (25°C , 2 h); (i) 80% aq. AcOH (80°C , 15 h); (j) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, benceno (25°C , 40 min); (k) KF, éter 18-corona-6, DMF (25°C , 3.5 h); (l) Ac_2O , $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25°C , 1.5 h).

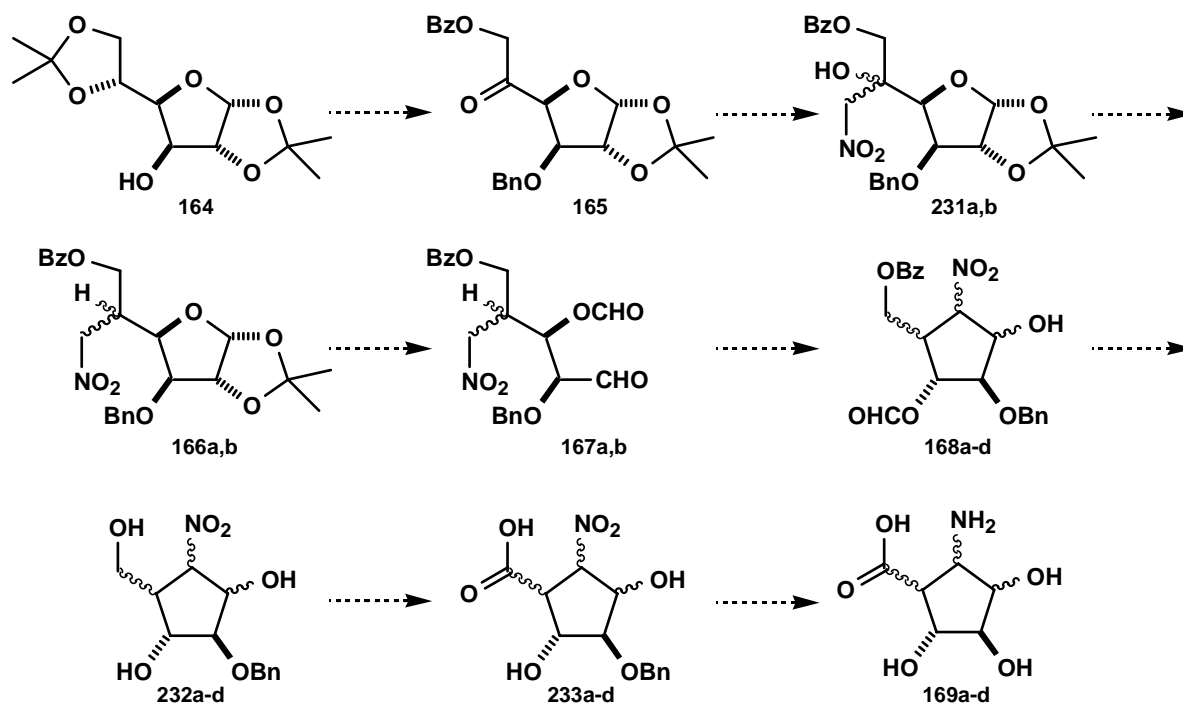
ESPAC

Esquema 80

En esta síntesis se usó como material de partida el sustrato **223**, con configuración de D-alosa, obtenido previamente a partir del derivado **164** de la D-glucosa siguiendo una secuencia de reacciones descritas en la bibliografía,¹⁶⁹ consistente en una oxidación de Swern, seguida de una reducción con borohidruro sódico y posterior bencilación del hidroxilo de la posición C-3 con cloruro de bencilo. Este compuesto **223** se transformó en la cetona **224** mediante la hidrólisis selectiva del grupo isopropilideno exocíclico con ácido acético, protección del grupo hidroxilo de C-6 con cloruro de benzoilo y piridina y oxidación del grupo hidroxilo de la posición C-5. La reacción de Henry de **224** con nitrometano, en presencia de fluoruro potásico y éter 18-corona-6, dio lugar a la mezcla epimérica **225a,b**. A continuación, la acetilación del grupo hidroxilo libre de **225a,b** con anhídrido acético y piridina, seguida de un proceso de desacetilación e hidrogenación con borohidruro sódico, permitió obtener los compuestos **226a,b**. La hidrólisis del grupo acetónido de **226a,b** con ácido acético, seguida de la ruptura del 1,2-diol resultante con tetraacetato de plomo, condujo

a los derivados **227a,b** que, al ser tratados con fluoruro potásico, experimentaron una reacción de condensación intramolecular conducente a la mezcla de productos ciclados **228a-d**. Finalmente, el tratamiento de **228a-d** con anhídrido acético y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado permitió obtener los isómeros **229a** y **229b**, que fueron transformados posteriormente en la (-)-Aristeromicina (**230**).

Una modificación sencilla del trabajo de Kitagawa permitiría adaptar esta ruta a nuestros propósitos de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados. Esta adaptación referida al caso de la D-glucosa solo requeriría extender la ruta de Kitagawa a los compuestos **168a-d**, con objeto de eliminar el grupo formilo, oxidando luego el grupo hidroximetileno de los compuestos **232a-d** a carboxilo y reduciendo finalmente el grupo nitro a amino (**Esquema 81**).



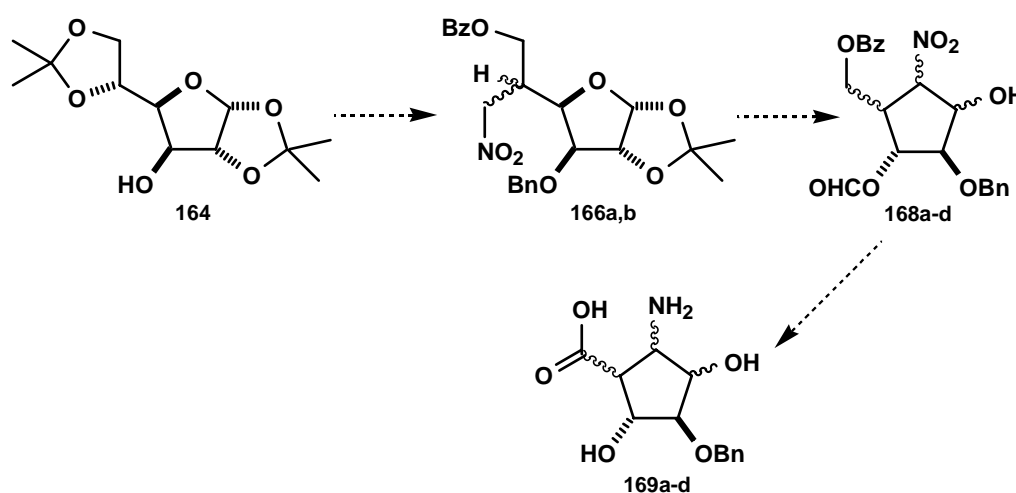
Esquema 81

En los subcapítulos siguientes se describen los resultados logrados sobre la base de este plan de síntesis.

¹⁶⁹ Theander, O. *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 2209.

3.4.2.- Intentos de síntesis de la 3-O-bencil-6-O-benzoil-5-desoxi-1,2-isopropiliden-5-C-nitrometil-β-L-idofuranosa (166a) y de la 3-O-bencil-6-O-benzoil-5-desoxi-1,2-isopropiliden-5-C-nitrometil-α-D-glucofuranosa (166b)

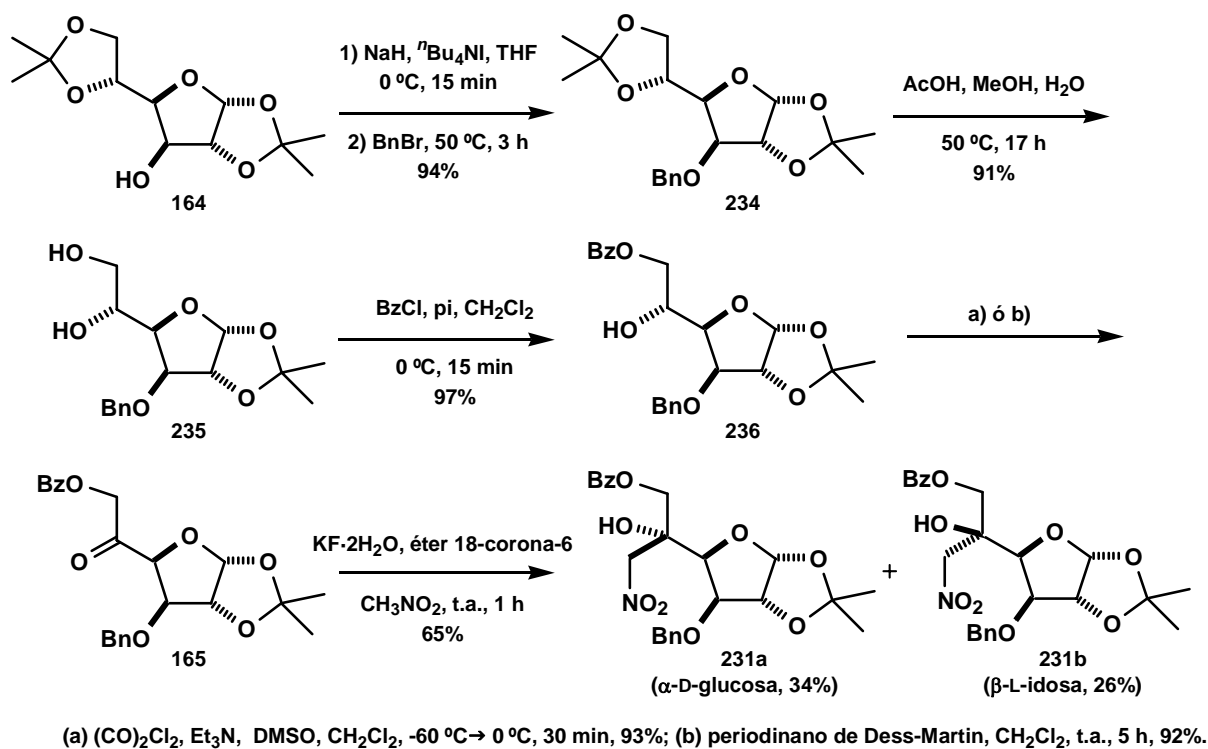
La parte de nuestro trabajo correspondiente a la repetición de la ruta de síntesis de Kitagawa supone transformar la D-glucosa en sus derivados **166a,b**, con un grupo nitrometilo en la posición C-5, a convertir luego en nitrociclopentanos **168a-d**, propuestos por nosotros como precursores de β-aminoácidos ciclopentanocarboxílicos trihidroxilados **169a-d** (Esquema 82).



Esquema 82

De acuerdo con este plan de trabajo, se abordó en primer lugar la síntesis de los compuestos **231a,b** (Esquema 83, pág. 173). Procediendo como se indica en la bibliografía,¹⁷⁰ la 3-O-bencil-1,2-isopropiliden-α-D-glucofuranosa (**235**) se obtuvo con buen rendimiento en dos etapas, consistentes en la bencilación del hidroxilo libre de la posición C-3 de la diacetón-D-glucosa **164**, seguida de la hidrólisis selectiva del sistema acetónido exocíclico del compuesto **234**. El compuesto **235** resultante mostró en su espectro de RMN-¹H un multiplete entre 7.24-7.33 ppm correspondiente a los cinco protones aromáticos de su grupo benciloxi. En su espectro de IR se observa una banda a 3454 cm⁻¹, asignable a los grupos hidroxilos libres. La reacción de **235** con cloruro de benzoilo y piridina, a baja

temperatura, condujo al compuesto **236** con un 97% de rendimiento, que se caracterizó fácilmente en base a sus propiedades espectroscópicas, siendo especialmente relevante la presencia en su espectro de RMN- ^{13}C de una señal a 167.4 ppm, correspondiente al carbonilo del grupo benzoilo recién introducido. Su espectro de IR muestra una banda a 1720 cm^{-1} asignable a ese mismo grupo carbonilo.



(a) $(\text{CO})_2\text{Cl}_2$, Et_3N , DMSO, CH_2Cl_2 , $-60^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 30 min, 93%; (b) periodinano de Dess-Martin, CH_2Cl_2 , t.a., 5 h, 92%.

Esquema 83

Para la oxidación del hidroxilo libre del derivado **236** se llevaron a cabo dos experimentos diferentes: mediante una reacción de Swern, como en los trabajos de Kitawaga comentados (pág. 170), y con periodinano de Dess-Martin. En ambos casos se obtuvo la cetona **165** en un rendimiento prácticamente cuantitativo. La presencia en su espectro de RMN- ^{13}C de una señal a 201.2 ppm confirmó la obtención del derivado **165**.

A continuación, este compuesto **165** se trató con nitrometano y fluoruro potásico dihidratado, en presencia de éter 18-corona-6, produciéndose una reacción de Henry

¹⁷⁰ Flett, G. W.; Smith, P. W. "Methyl 2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy- $\alpha\text{-D}$ -mannofuranoside as a divergent intermediate for the synthesis of polyhydroxylated piperidines and pyrrolidines: synthesis of 2,5-dideoxy-2,5-imino-D-mannitol [2R,5R-dihydroxymethyl-3R,4R-dihoxypyrrolidine]" *Tetrahedron* **1987**, 43, 971.

conducente a una mezcla de los nitroderivados **231a** y **231b** que se aislaron mediante cromatografía en columna y se caracterizaron fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas.

Así, el espectro de RMN- ^{13}C muestra tres señal a 65.3 ppm, a 72.4 ppm y a 73.0 ppm., correspondientes a tres grupos $-\text{CH}_2-$. En su espectro de IR se observan dos bandas a 1375 cm^{-1} y a 1554 cm^{-1} , correspondientes al grupo nitro, así como una banda ancha a 3454 cm^{-1} , asignable al grupo hidroxilo libre de su posición C-5.

De forma análoga, el RMN- ^{13}C del epímero **231b** muestra también tres señales 65.9 ppm, a 72.5 ppm y a 78.9 ppm, correspondientes a sus tres grupos $-\text{CH}_2-$. Además, la comparación de este espectro de RMN- ^{13}C con el de **165** permitió constatar la ausencia de señal alguna correspondiente al grupo carbonilo presente en la posición C-5 del producto de partida, ausencia que también se observa en el caso de **231a**. En su espectro de IR se observan dos bandas a 1375 cm^{-1} y a 1554 cm^{-1} correspondientes al grupo nitro, así como una banda ancha a 3454 cm^{-1} , asignable al grupo hidroxilo de C-5.

Para determinar la estereoquímica del centro estereogénico C-5 de ambos epímeros se realizó un experimento de difracción Rayos X del isómero mayoritario **231a** (Figura 75), que nos indicó que se trataba del isómero con configuración *R*.

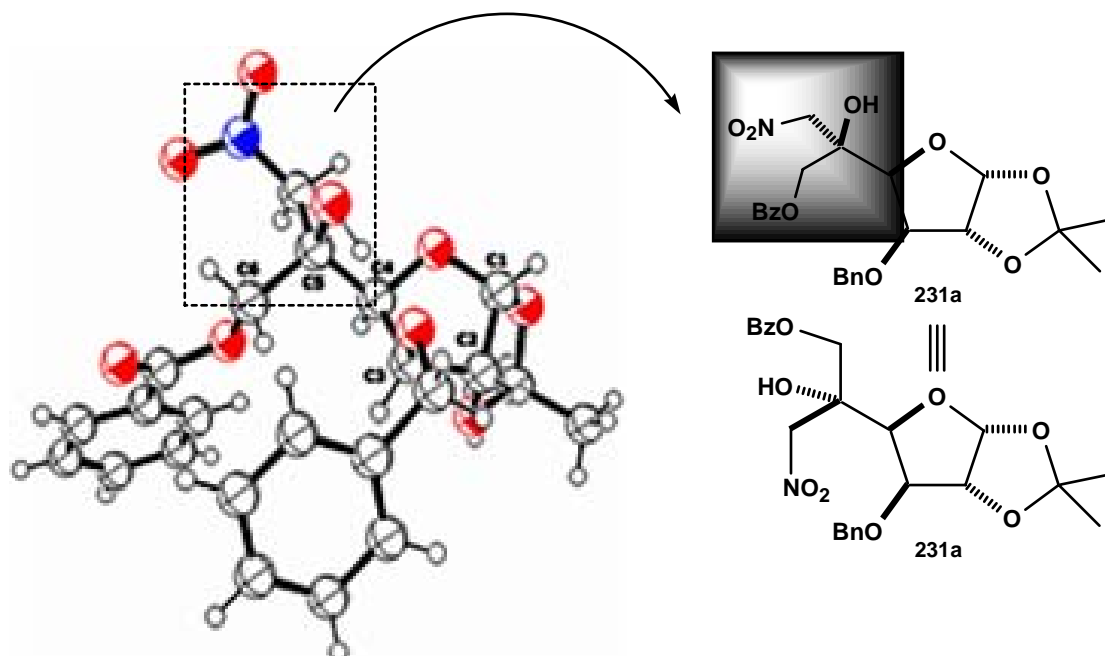
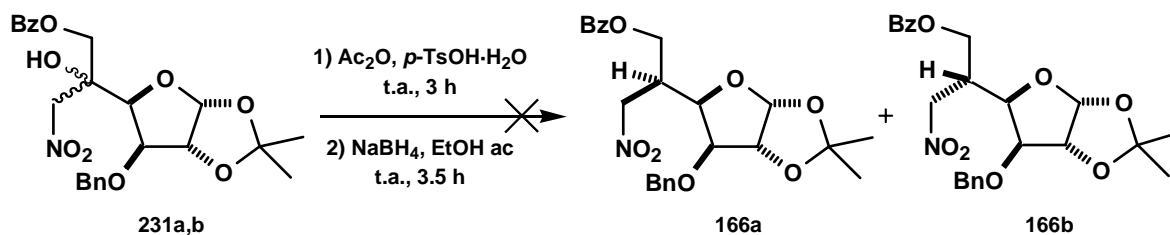


Figura 75: Representación del compuesto **231a**.

Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, se decidió operar directamente con la mezcla **231a** + **231b**, abordando su transformación en los derivados **166a** y **166b**, usando las condiciones empleadas por Kitagawa y col. e indicadas al principio de este capítulo (pág. 170): acetilación del grupo hidroxilo libre con anhídrido acético y ácido *p*-toluensulfónico, seguida de desacetilación e hidrogenación con borohidruro sódico (**Esquema 84**).



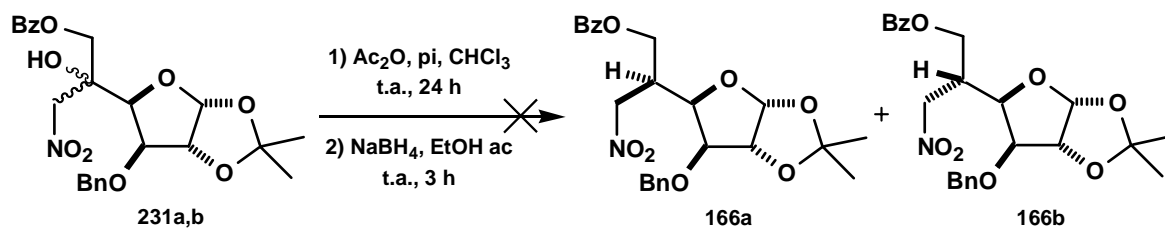
Sin embargo, cuando se sometió la mezcla de epímeros **231a** + **231b** a dichas condiciones, no se obtuvo la mezcla **166a** + **166b** esperada, sino que obtuvimos una mezcla compleja de compuestos. Se repitió el experimento con los productos de partida **231a** y **231b** por separado, con la esperanza de conseguir separar algunos de los componentes de la mezcla, pero desafortunadamente, de nuevo se obtuvo una mezcla compleja carente de interés preparativo.

Dados estos resultados insatisfactorios, se ensayó esta transformación en las diversas condiciones adicionales indicadas en la **Tabla 5**.

Entrada	Condiciones
1	(a) Ac ₂ O, pi, CHCl ₃ , t.a. (b) NaBH ₄ , EtOH, t.a.
2	(a) Ac ₂ O, pi, DMAP, CHCl ₃ , t.a. (b) NaBH ₄ , EtOH, t.a.
3	(a) MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ . (b) NaBH ₄ , EtOH, t.a.
4	(a) POCl ₃ , pi, 0 °C, 24 h

Tabla 5

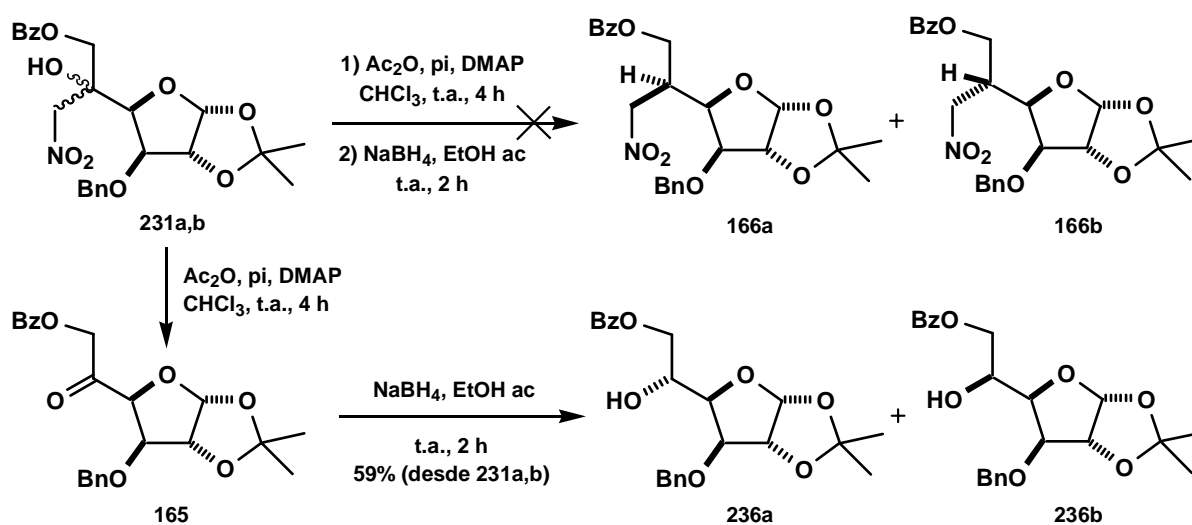
En primer lugar decidimos repetir la reacción de acetilación usando ahora condiciones básicas (**Esquema 85**, pág. 176).



Esquema 85

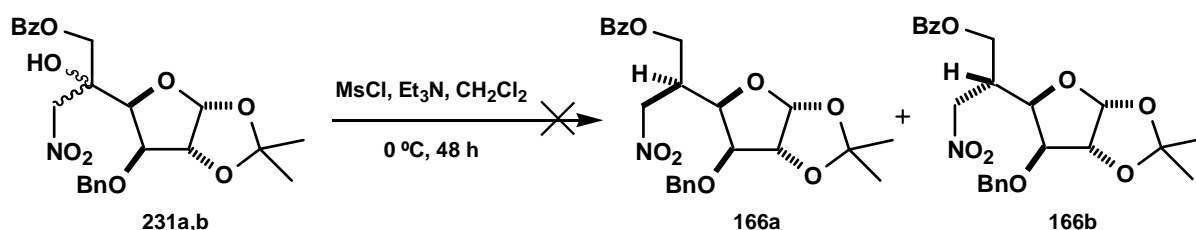
Sin embargo, el tratamiento de la mezcla **231a** + **231b** con anhídrido acético y piridina en cloroformo, seguida de una reacción de desacetilación e hidrogenación con borohidruro sódico en etanol no condujo a los derivados **166a** y **166b** esperados, obteniéndose una mezcla compleja de productos. Cuando la reacción se llevó con cada uno de los isómeros de partida **231a** y **231b** por separado, se obtuvieron los mismos resultados insatisfactorios.

En un segundo intento de preparación de **166a** y **166b**, la mezcla de **231a** + **231b** se trató con anhídrido acético, piridina y dimetilaminopiridina como catalizador, en cloroformo. Al cabo de 4 horas de reacción a temperatura ambiente, y una vez elaborada, el crudo de reacción se hizo reaccionar inmediatamente con borohidruro sódico en etanol. Desafortunadamente, no se obtuvieron los derivados **166a** y **166b** esperados, sino que se aisló una mezcla de los isómeros **236a** y **236b**, resultado de una reacción de retro Henry conducente a la cetona **165** y posterior reducción del grupo carbonilo de C-5 con borohidruro sódico (**Esquema 86**).



Esquema 86

Prosiguiendo con nuestro objetivo de preparar los derivados **166a** y **166b**, se decidió cambiar el grupo acetato por un grupo mesilato, por ser éste mejor grupo saliente (**Esquema 87**).



Esquema 87

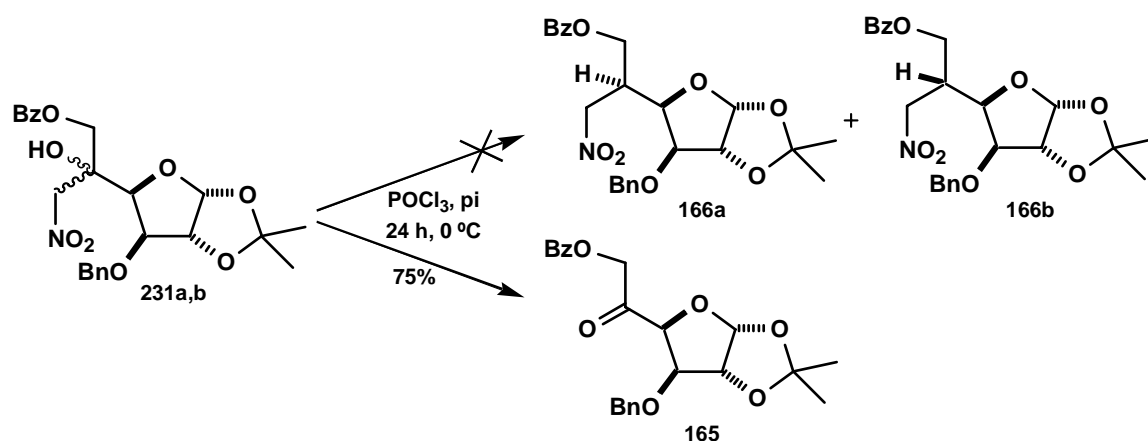
Así, procediendo como se indica en la bibliografía,¹⁷¹ la mezcla **231a** + **231b** se trató a 0 °C con cloruro de mesilo y trietilamina en diclorometano, obteniéndose una mezcla compleja de productos. Cuando se llevó a cabo la reacción con cada uno de los derivados **231a** y **231b** por separado, se obtuvieron los mismos resultados insatisfactorios.

Finalmente, en un último intento de lograr nuestro objetivo sintético y procediendo como se indica en la bibliografía,¹⁷² la mezcla **231a** + **231b** se trató con oxiclورو de fósforo y piridina, obteniéndose tras 24 horas de reacción a 0 °C la cetona de partida **165**, producto de una reacción de retro Henry, como pusieron claramente de manifiesto sus propiedades espectroscópicas (**Esquema 88**, pág. 178).

Así, en el espectro de RMN-¹³C de **165** se observa, entre otras, una señal a 201.2 ppm correspondiente al grupo carbonilo de C-5, y su espectro de IR muestra dos banda a 1743 cm⁻¹ y 1717 cm⁻¹ correspondientes a dos grupos carbonilos.

¹⁷¹ Funabashi, M.; Kobayashi, K.; Yoshimura, J. "Synthesis of new branched-chain cyclitols having *epi* and *allo* configuration and *myo* configuration respectively from 3-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-5-[*C*-(1,3-dithian-2-yl)]-6-nitro-D-allofuranose and -L-talofuranose" *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1618.

¹⁷² Hanessian, S.; Abad-Grillo, T.; McNaughton-Smith, G. "Synthesis of (4*S*)-hydroxymethyl-(2*R*)-(2-propyl)-butyrolactone: A quest for a practical route to an important hydroxyethylene isostere chiron" *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6281



Esquema 88

En definitiva, ninguna de las condiciones ensayadas nos permitió alcanzar nuestro objetivo de eliminación del grupo hidroxilo libre de la posición C-5 de los compuestos **231a** y **231b**, conducente a los derivados **166a** y **166b**.

3.4.3.- Síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol (238), un análogo de la 1-deoxinojirimicina (237).

La 1-deoxinojirimicina (**237**),¹⁷³ un alcaloide polihidroxlado análogo de la D-glucopiranos, es un inhibidor reversible de α - y β -glucosidasas con importantes propiedades biológicas de interés medicinal, entre las que destacan su actividad antidiabética¹⁷⁴ y su actividad antiviral,¹⁷⁵ incluyendo su actividad anti-HIV.¹⁷⁶ (**Figura 76**).

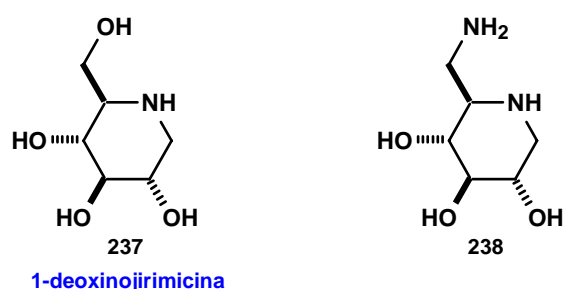


Figura 76

Estas propiedades son las responsables de que en los últimos años se hayan llevado a cabo numerosos esfuerzos sintéticos dirigidos a realizar modificaciones estructurales de **237**, tales como la introducción de grupos lipofílicos, grupos 2-, 3- o 6-amino o grupos glicosilo, en posiciones específicas del anillo piperidina.¹⁷⁷

¹⁷³ Hughes, A. B.; Rudge, A. J. "Deoxynojirimycin: synthesis and biological activity" *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 135.

¹⁷⁴ (a) Anzeveno, P. B.; Creemer, L. J.; Daniel, J. K.; King, C. H. R.; Lui, P. S. "A facile, practical synthesis of 2,6-dideoxy-2,6-imino-7-O- β -D-glucopyranosyl-D-glycero-L-gulo-heptitol (MDL 25,637)" *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2539. (b) Robinson, K. M.; Begovic, M. E.; Rhinehart, B. L.; Heineke, E. W.; Ducep, J. B.; Kastner, P. R.; Marshall, F. N.; Danzin, C. "New potent α -glucohydrolase inhibitor MDL 73945 with long duration of action in rats" *Diabetes* **1991**, *40*, 825.

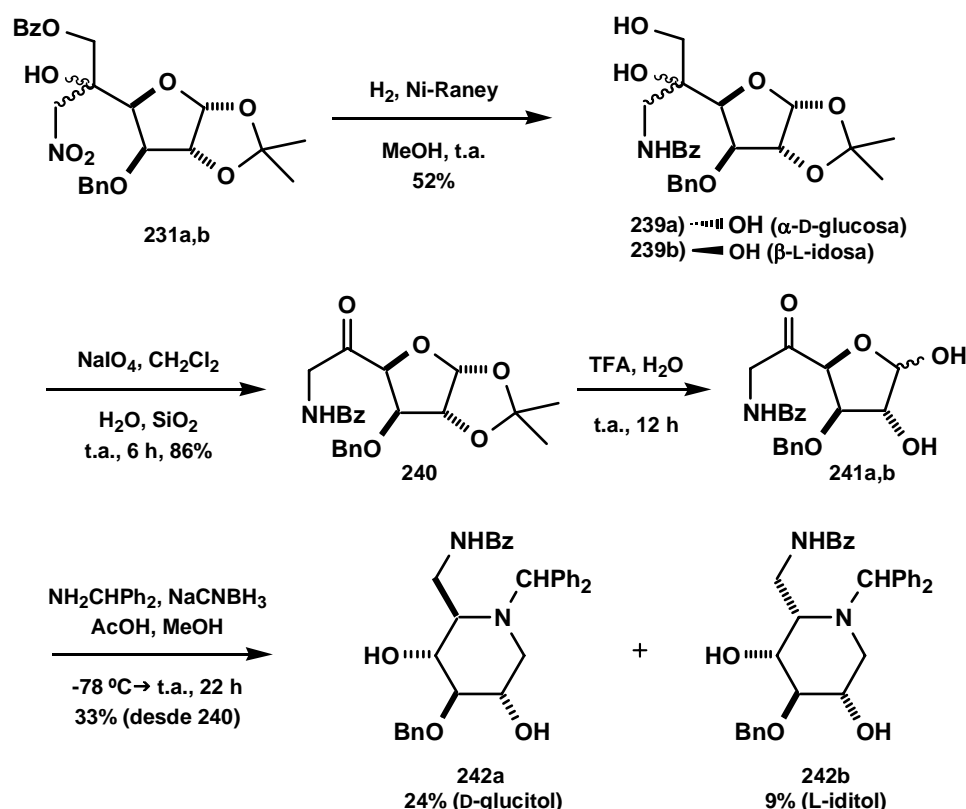
¹⁷⁵ (a) Spearman, M. A.; Jameson, J. C.; Wright, J. A. "Studies on the effect of glycoprotein processing inhibitors on fusion of L6 myoblast cell lines" *Exp. Cell. Res.* **1987**, *168*, 116. (b) Tsukamoto, K. T.; Uno, A.; Shrimada, S.; Imokaw, G. *Clin. Res.* **1989**, *37A*, 722.

¹⁷⁶ (a) Fleet, G. W.; Karpas, A.; Dwek, R. A.; Fellows, L. E.; Tyms, A. S.; Petrusson, S.; Namgoong, S. K.; Ramsden, N. G.; Smith, P. W.; Son, J. C.; Wilson, F.; Witty, D. R.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. "Inhibition of HIV replication by amino-sugar derivatives" *FEBS Lett.* **1988**, *237*, 128.

¹⁷⁷ (a) Dhavale, D. D.; Saha, N. N.; Desai, V. N. "A stereoselective synthesis of 1,6-dideoxynojirimicina by double-reductive amination of dicarbonyl sugar" *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7482. (b) Matos, C. R. R.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. "Synthesis of 1-deoxynojirimycin and N-butyl-1-deoxynojirimycin" *Synthesis* **1999**, *4*, 571.

Uno de estos análogos sintetizados es el 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol (**238**),¹⁷⁸ formalmente resultante de reemplazar grupo hidroxilo de la posición C-6 de **237** por un grupo amina.

Aunque no pudimos obtener β-aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados mediante la estrategia sintética discutida en el subcapítulo previo, decidimos utilizar la mezcla de compuestos **231a,b** obtenida para desarrollar una nueva síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol (**238**), que implicó la ruta sintética incluida en el **Esquema 89**:



Esquema 89

En el primer paso de esta ruta sintética, la mezcla de los isómeros **231a** + **231b** previamente obtenida, se sometió a una hidrogenación catalítica con Ni-Raney, lo que provocó la reducción del grupo nitro y la benzoylación de la amina resultante, como resultado de la transferencia intramolecular del grupo benzoilo presente en la posición C-6 de los derivados de partida. Se obtuvo, en un 52% de rendimiento, la mezcla de isómeros **239a** +

¹⁷⁸ Kilonda, A.; Compennolle, F.; Peeters, K.; Joly, G. J.; Hoornaert, G. J. "The synthesis of 6-azido and 6-amino analogues of 1-deoxinojirimycin and their conversion to bicyclic derivatives" *Tetrahedron* **2000**, 56, 1005.

239b, en una relación 1.4:1.0. El espectro de RMN- ^1H de esta mezcla **239a** + **239b** muestra un multiplete entre 6.82-6.89 ppm de dos protones, asignable a los grupos -NH- de ambos epímeros. En su espectro de RMN- ^{13}C se observan señales a 63.1 ppm, a 63.7 ppm, a 71.6 ppm, a 71.8 ppm, a 74.9 ppm y a 75.1 ppm, correspondientes a seis grupos metileno, junto con señales a 168.8 ppm y a 169.2 ppm, asignables a los carbonilos de los grupos benzoilo de cada componente de la mezcla. Además, su espectro de IR mostró una banda a 1640 cm^{-1} correspondiente a los grupos carbonilo de amida.

La relación 1.4:1.0 con que se obtuvieron los dos epímeros **239a** y **239b** se estableció fácilmente a partir del espectro de RMN- ^1H de la mezcla, mediante la relación de intensidades de las señales correspondientes a los protones anoméricos: dos dobletes a 5.99 ppm ($J_{1,2} = 3.8\text{ Hz}$) y a 6.03 ppm ($J_{1,2} = 3.8\text{ Hz}$), como se indica en la **Figura 77**.

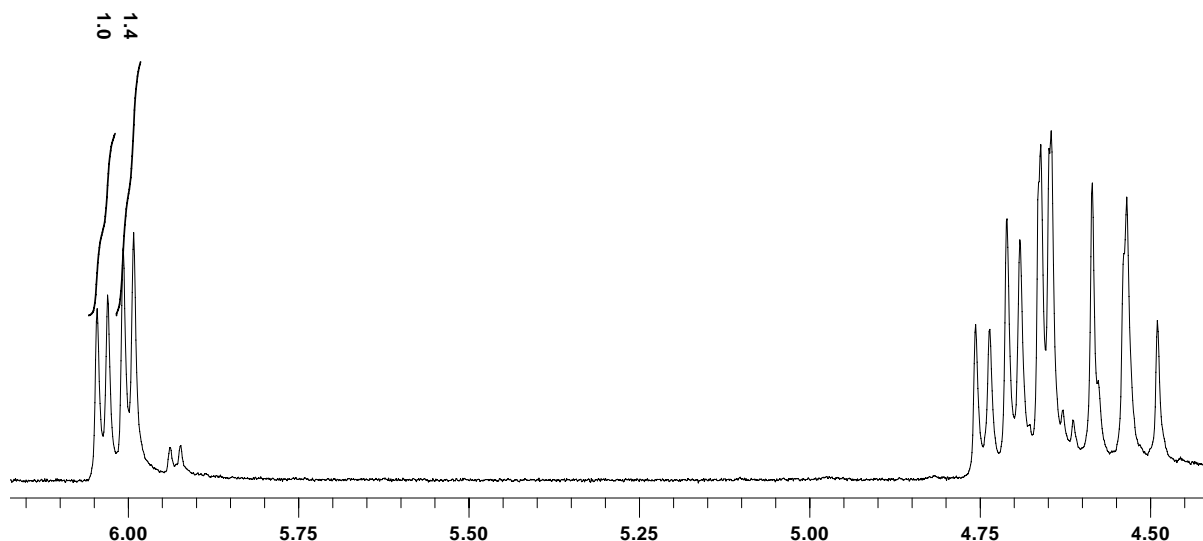


Figura 77: Detalle del espectro de RMN- ^1H de la mezcla **239a** + **239b**.

La reacción de esta mezcla anomérica **239a** + **239b** con peryodato sódico en presencia de sílica gel produjo por ruptura oxidativa el derivado **240** con un 86% de rendimiento, que se caracterizó a partir de sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de RMN- ^{13}C muestra, entre otras, una señal a 49.0 ppm, asignable al grupo metileno de la posición C-6 y a 203.7 ppm una señal correspondiente al nuevo grupo carbonilo formado. Este grupo muestra en su espectro de IR una banda a 1735 cm^{-1} . Además, en su espectro de masas se observa un pico con una relación $m/z = 412$ correspondiente al ión $(\text{M}+\text{H})^+$.

Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, la desprotección del sistema dihidroxílico de las posiciones C-1 y C-2 del compuesto **240** con ácido trifluoroacético condujo a la mezcla de epímeros **241a** + **241b**, que se usó directamente.

A continuación, procediendo como se indica en la bibliografía,¹⁷⁹ el tratamiento de la mezcla **241a** + **241b** con difenilmetilamina, cianoborohidruro sódico y ácido acético en metanol a -78 °C, dio lugar a una mezcla diastereomérica de los derivados **242a** + **242b**, con configuración de D-glucitol y L-iditol respectivamente, como resultado de una doble aminación reductora. Ambos componentes se separaron mediante cromatografía en columna aislándose, un 24% de **242a** y un 9% de **242b**.

En el espectro de RMN-¹H del derivado **242a** podemos destacar las señales siguientes: una señal ancha a 2.14 ppm de dos protones correspondiente a los hidroxilos libres de C-2 y C-4; un singulete a 5.42 ppm de un protón, correspondiente al grupo -CH- de la difenilmetilamina; un multiplete entre 6.56-6.61 ppm de un protón, correspondiente al grupo -NH- de la posición C-6 y un multiplete entre 7.16-7.53 ppm correspondiente a veinte protones aromáticos. Su espectro de RMN-¹³C incluye dos señales a 36.9 ppm y a 51.0 ppm correspondiente a los grupos -CH₂- de las posiciones C-1 y C-6.

De forma análoga, el espectro de RMN-¹H del derivado **242b** muestra, entre otras, las señales siguientes: un singulete a 4.95 ppm de un protón correspondiente al grupo -CH- de la difenilmetilamina; un multiplete entre 6.80-6.84 ppm de un protón, correspondiente al grupo -NH- de la posición C-6 y un multiplete entre 7.13-7.65 ppm correspondiente a los veinte protones aromáticos. En su espectro de RMN-¹³C se observan dos señales a 35.0 ppm y a 48.9 ppm debidas a los grupo -CH₂- de las posición C-1 y C-6.

Sin embargo, estos datos espectroscópicos no nos permitieron establecer la configuración del nuevo estereocentro formado. Afortunadamente se pudo cristalizar el epímero minoritario **242b** y obtener su imagen de difracción de Rayos X, que nos permitió establecer inequívocamente su estructura (**Figura 78**, pág. 183).

¹⁷⁹ (a) Dhavale, D. D.; Saha, N. N.; Desai, V. N. "A stereoselective synthesis of 1,6-dideoxinojirimicina by double-reductive amination of dicarbonyl sugar" *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7482.

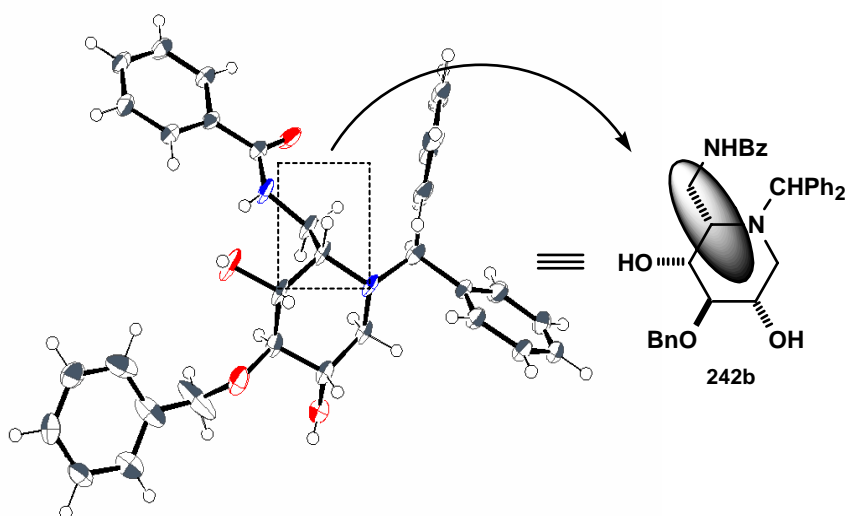
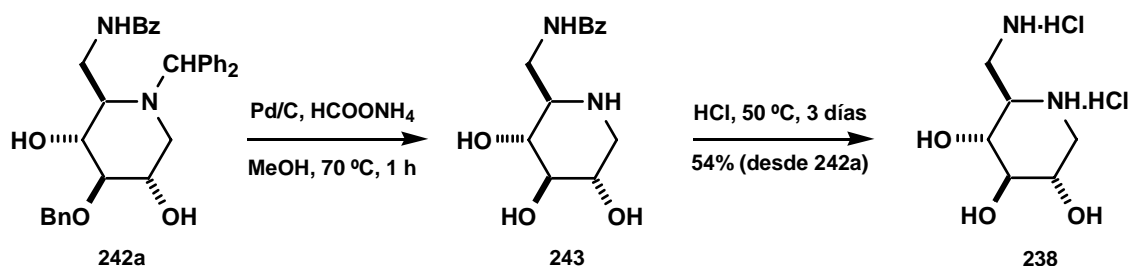


Figura 78: Representación del compuesto **242b**.

Prosiguiendo nuestro proyecto, se abordó finalmente, la eliminación del grupo bencilo de la posición C-3, así como la del grupo $-\text{CHPh}_2-$ y la del grupo benzoilo del isómero mayoritario **242a**, tal y como se recoge en el siguiente esquema:



Esquema 90

En primer lugar, la eliminación del grupo bencilo de C-3 y del grupo $-\text{CHPh}_2$ se llevó a cabo mediante una hidrogenación catalítica con paladio sobre carbón activo y formiato amónico, obteniéndose el aminoderivado **243**, que se trató directamente con ácido clorhídrico 6M, con el objeto de eliminar el grupo benzoilo de la posición C-6, aislándose al cabo de 3 días de reacción el dihidrocloruro del 6-amino-1,5-imino-1,5,6-tridesoxi-D-glucitol (**238**) con un 54% de rendimiento para los dos pasos. La caracterización de este compuesto se hizo en base a sus propiedades espectroscópicas, idénticas a las descritas en la bibliografía.¹⁷⁸ La

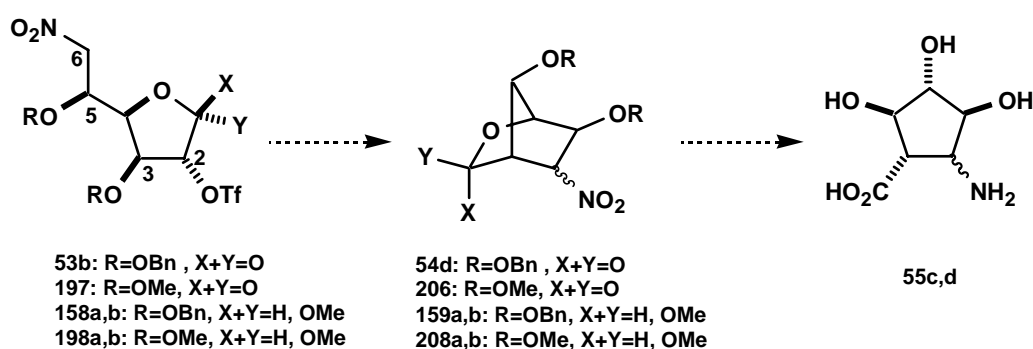
comparación de los espectros de RMN-¹H y de RMN-¹³C de los derivados **242a** y **238** permitió constatar la ausencia en éste de señal alguna correspondiente a los grupos bencilo, benzoilo y -CHPh₂- presentes en el producto **242a** de partida.

Por lo tanto, a pesar de que no era uno de los objetivos de este trabajo, hemos desarrollado una nueva síntesis del 6-amino-1,5-imino-1,5,6-tridesoxi-D-glucitol (**238**), usando como productos de partida los compuestos **231a** y **231b**, preparados con objeto de ser empleados para sintetizar β-aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados.

3.5.- Estudios sobre la síntesis de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos polihidroxilados. IV: Síntesis del (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-benciloxi-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo.

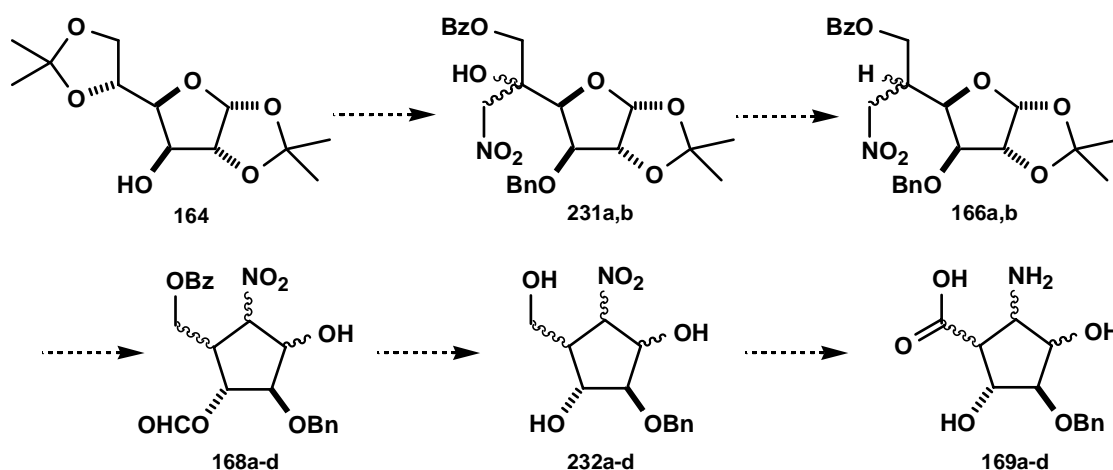
3.5.1.- Discusión del problema.

En los capítulos previos de esta memoria se describe el alcance y las limitaciones de la primera estrategia de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados a partir de carbohidratos, cuya etapa clave implica una C-alkilación intramolecular de nitronatos de 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactonas y de 6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos recogida en el **Esquema 91**.



Esquema 91

En un primer intento de resolver las limitaciones de esta ruta sintética, se estudió la alternativa de síntesis indicada en el **Esquema 92**, que hubo de ser abandonada ante la imposibilidad de llevar a cabo la transformación de **231a,b** en **166a,b**.

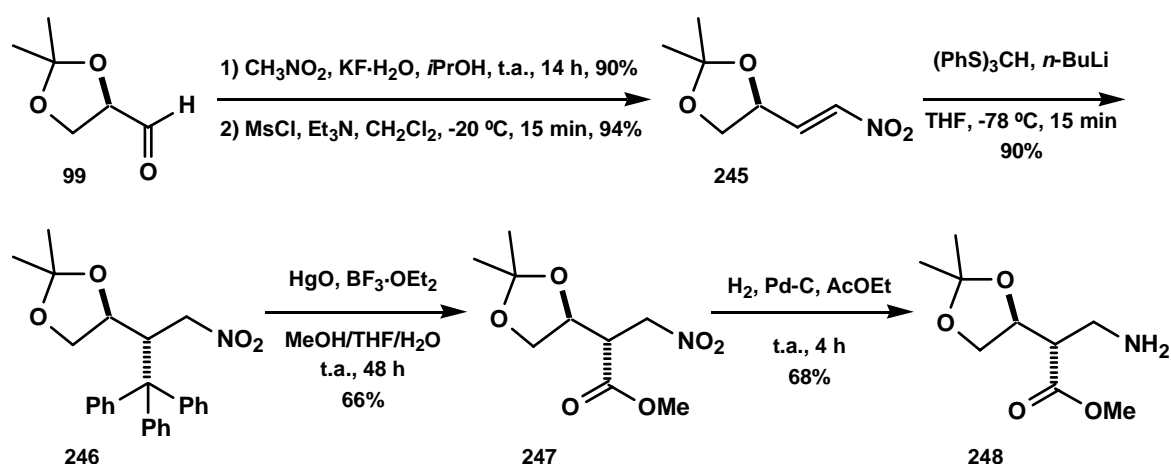


Esquema 92

Ambas estrategias emplean como sustancias de partida nitroazúcares en los que ya están latentes las funcionalidades carboxilo y amino de los β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados, de manera que se aprovecha la potencialidad sintética de la funcionalidad nitro para generar el anillo ciclopentánico previamente a la reducción del grupo a amina. En la primera estrategia (**Esquema 91**, pág. 187) este anillo se genera mediante una alquilación intramolecular de nitronatos y en la segunda (**Esquema 92**, pág. 187) el plan previsto era el de generar este anillo mediante una reacción de Henry intramolecular.

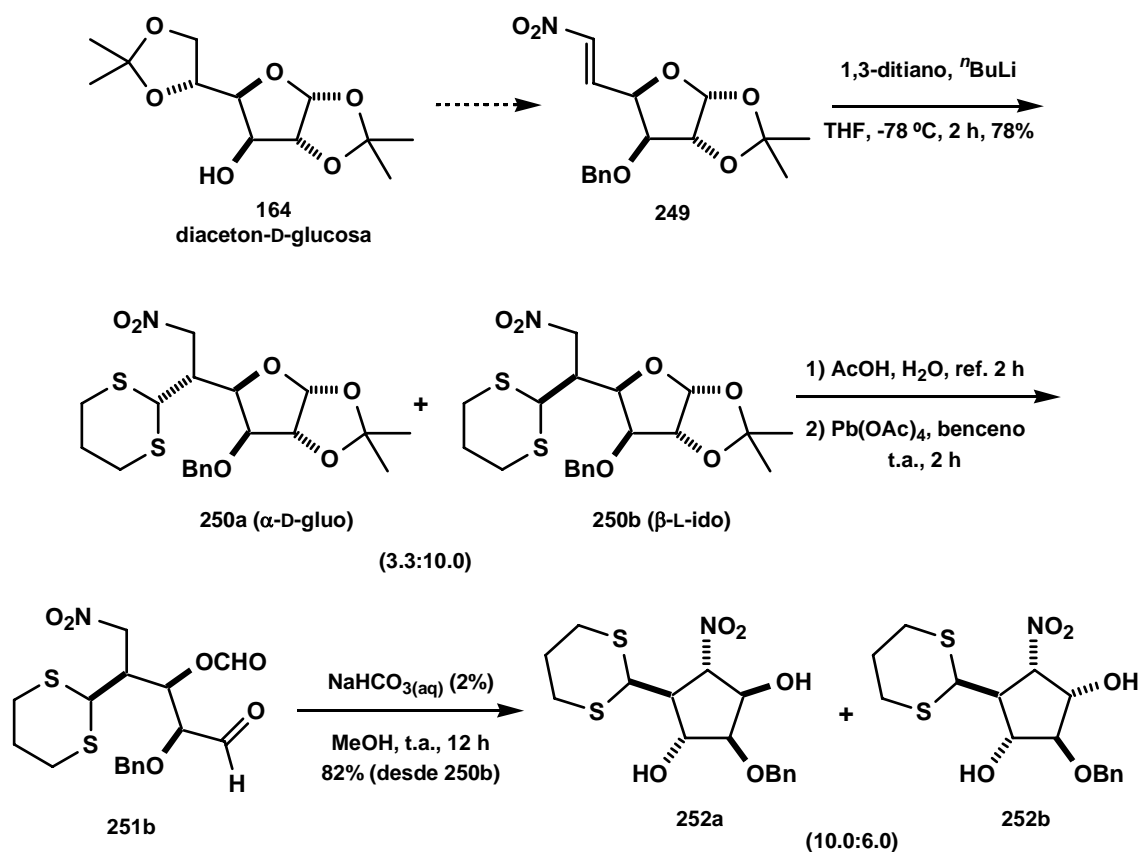
La necesidad de desarrollar métodos generales de síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados y el interés en plantear soluciones basadas en nitroazúcares, llevó a nuestro grupo de investigación a desarrollar un nuevo método de síntesis de β -aminoácidos basado en la funcionalización de nitroolefinas de azúcares, que se aplicó en primer lugar a los casos del D- y L-gliceraldehido.

Efectivamente, nuestro grupo de investigación desarrolló recientemente una síntesis novedosa de β -aminoácidos¹⁸⁰ que, como se indica en el **Esquema 93** (referido al caso del D-gliceraldehido), implica una adición de Michael del anión tris(feniltio)metano al sistema nitroolefínico de **245**, para generar enantioselectivamente un aducto **246**, en que ya están presentes sustituyentes precursores del grupo carboxilo y del grupo amino del aminoácido **248**.



Esquema 93

Esta nueva metodología de síntesis de β -aminoácidos se aplicó inmediatamente a la síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados procediendo como se indica en el **Esquema 94**.¹⁸¹



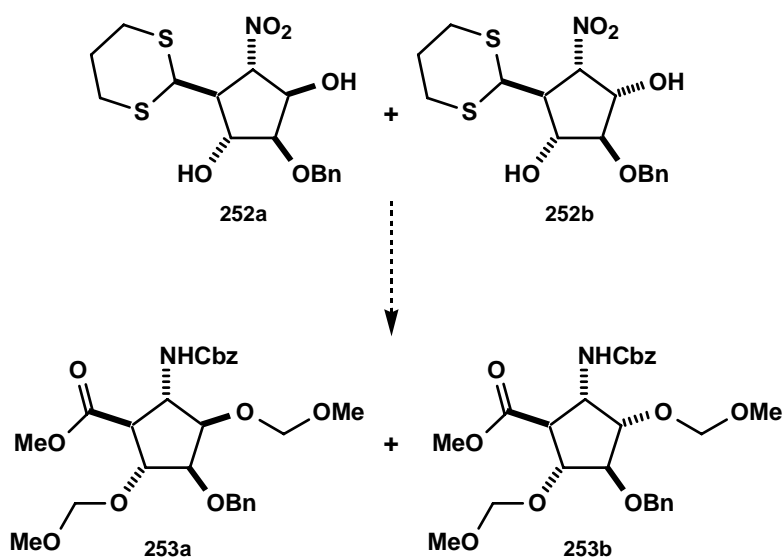
Esquema 94

Al tratar con el anión del 1,3-ditiano la nitroolefina **249** derivada de la diacetona-D-glucosa **164**, se obtuvo una mezcla de los epímeros **250a** + **250b** en una proporción 3.3:10.0. Tras aislar el componente mayoritario **250b**, una hidrólisis ácida permitió eliminar el grupo protector acetónido, obteniéndose un diol que al ser tratado con tetraacetato de plomo en benceno dio lugar al compuesto **251b**, que tiene la cadena carbonada y la funcionalidad apropiadas para generar β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados. Al tratar

¹⁸⁰ Fernández, F.; Otero, J. M.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. "Preliminary studies on a novel synthesis of β -amino acids: stereocontrolled transformation of D- and L-glyceraldehyde into 3-amino-2-(2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)propanoic acids" *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3036.

¹⁸¹ Tesis de José Manuel Otero Casas "Síntesis y evaluación biológica de inhibidores peptídicos de la β -secretasa y de nuevos inhibidores derivados de nitroazúcares (benzocarbazolidonas polihidroxiladas, β -aminoácidos cicloalcanicos polihidroxilados e iminoazúcares ramificados" Santiago de Compostela, **2007**.

este compuesto con bicarbonato sódico experimentó la reacción de Henry intramolecular prevista, que condujo a una mezcla epimérica inseparable **252a** + **252b**. Esta mezcla se transformó en los β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados **253a** + **253b**, que tampoco pudieron separarse (**Esquema 95**).

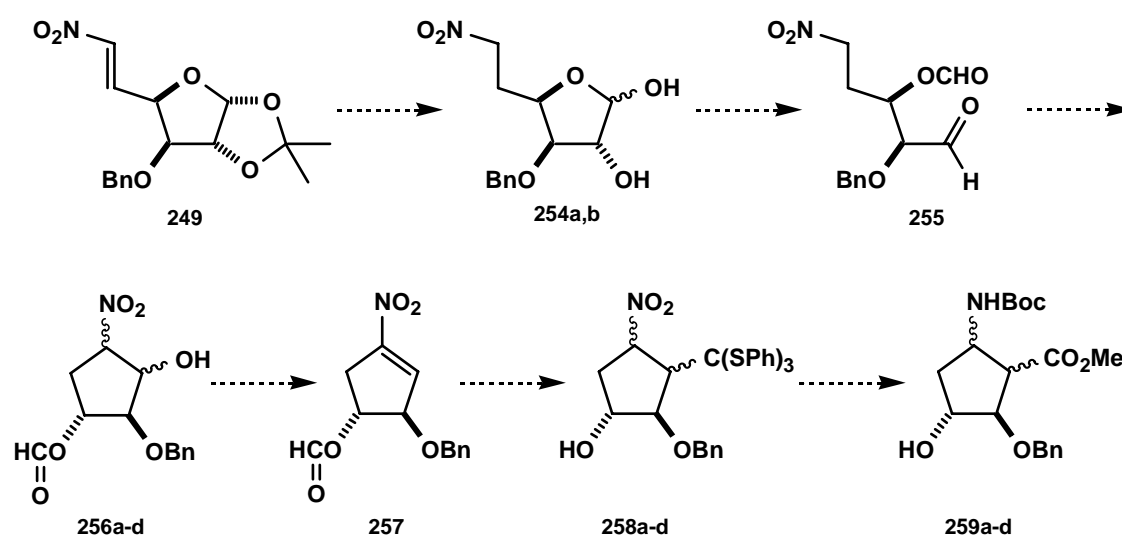


Esquema 95

Esta dificultad experimental insalvable obligó a estudiar una alternativa a esta ruta sintética.

3.5.2.- Plan de trabajo.

Con objeto de poder obviar la problemática de tipo experimental que presenta la síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados a partir de nitroolefinas de azúcares de la que acabamos de referirnos en el apartado previo de este capítulo, se diseñó la variante sintética recogida en el **Esquema 96**, que supone generar el anillo ciclopentánico previamente a la introducción del equivalente sintético del ácido carboxílico [el grupo tris(feniltio)metano] por funcionalización de nitroolefinas.



Esquema 96

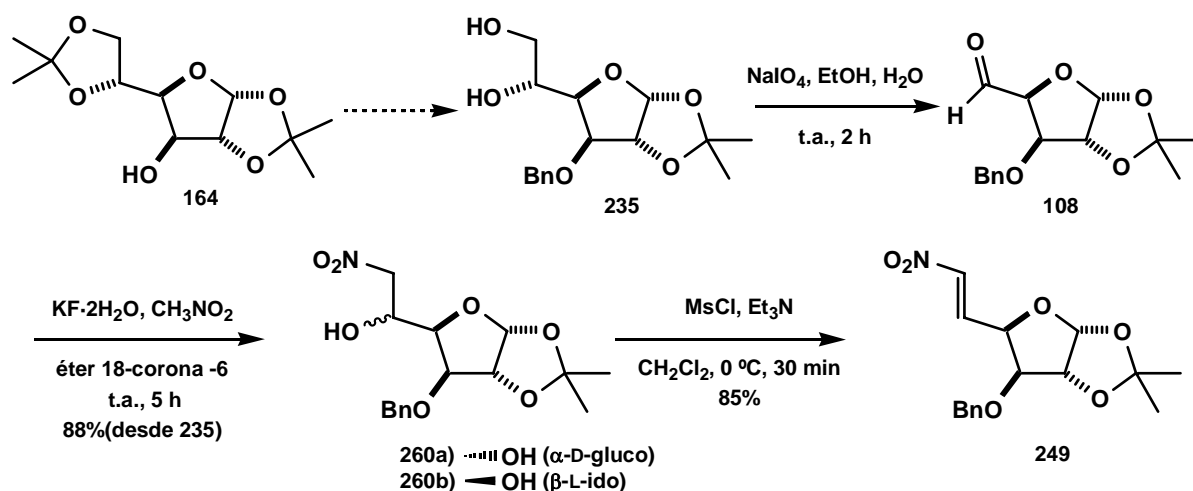
En esta estrategia sintética el grupo nitró de las furanosas **254a,b** también juega un papel clave, en cuanto a su doble condición de precursor del grupo amino de los β -aminoácidos y de grupo auxiliar destinado a facilitar la reacción de Henry intramolecular conducente al nitrociclopenteno **257**, compuesto clave de nuestro plan de síntesis.

A continuación, se exponen los resultados logrados.

3.5.3.- Trabajo realizado.

3.5.3.1.- Síntesis de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- α -D-xilo-hex-5-enofuranosa (**249**).

De acuerdo con el plan de trabajo propuesto, se llevó a cabo en primer lugar la transformación de la diacetón- α -D-glucosa (**164**) en la nitroolefina **249**, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 97).¹⁸²



Esquema 97

En primer lugar, la reacción del diol **235** (obtenido previamente como se indica en la pág. 173) con peryodato sódico dio lugar, por ruptura oxidativa, al aldehído **108**, que se trató directamente con nitrometano y fluoruro potásico, en presencia de éter 18-corona-6, para dar lugar a una reacción de Henry conducente a una mezcla epimérica de los nitroderivados **260a** + **260b** con un 88% de rendimiento para los dos pasos y una relación 8:1. Esta mezcla se caracterizó a partir de sus propiedades espectroscópicas. Así, en su espectro de RMN- ^{13}C se observan, entre otras, cuatro señales a 71.5 ppm, a 71.7 ppm, a 77.5 ppm y a 78.5 ppm correspondientes a los dos grupo metileno de cada uno de los epímeros que componen la mezcla. En el espectro de IR de la mezcla **260a** + **260b** se observan dos bandas a 1554 y 1377 cm^{-1} características del grupo nitro.

La relación 8:1 con que se obtuvieron los componentes de la mezcla **260a** + **260b** se estableció fácilmente a partir de su RMN- ^1H , por comparación de las intensidades relativas de las señales correspondientes a sus respectivos protones anoméricos, que aparecen como sendos dobletes a 5.74 ppm ($J_{1,2} = 3.5$ Hz) y a 5.82 ppm ($J_{1,2} = 3.8$ Hz), como se puede ver en la **Figura 79**.

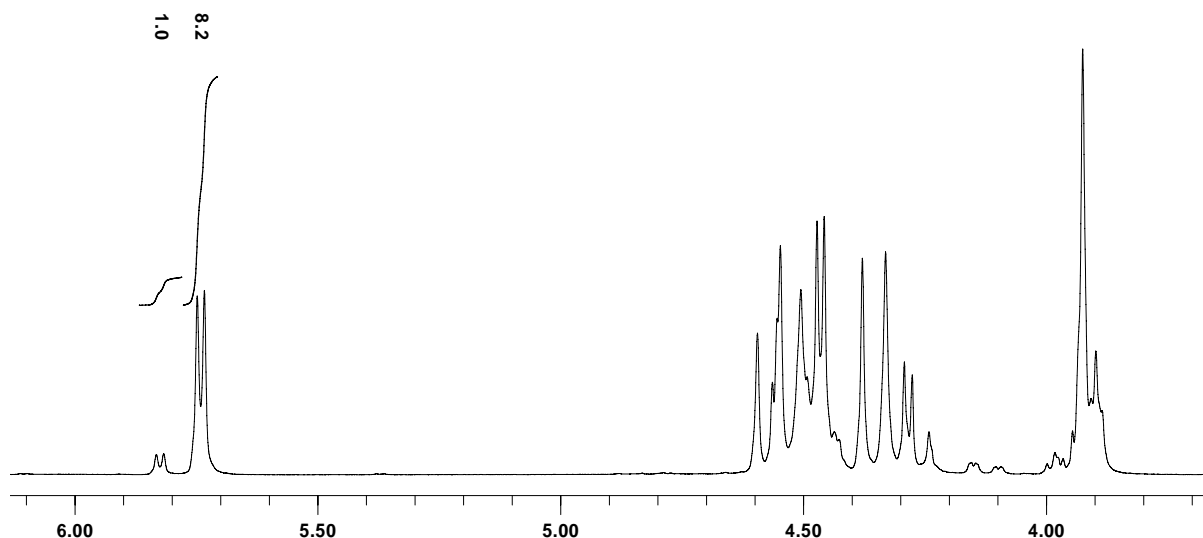


Figura 79: Detalle del espectro de RMN- ^1H de la mezcla **260a** + **260b**.

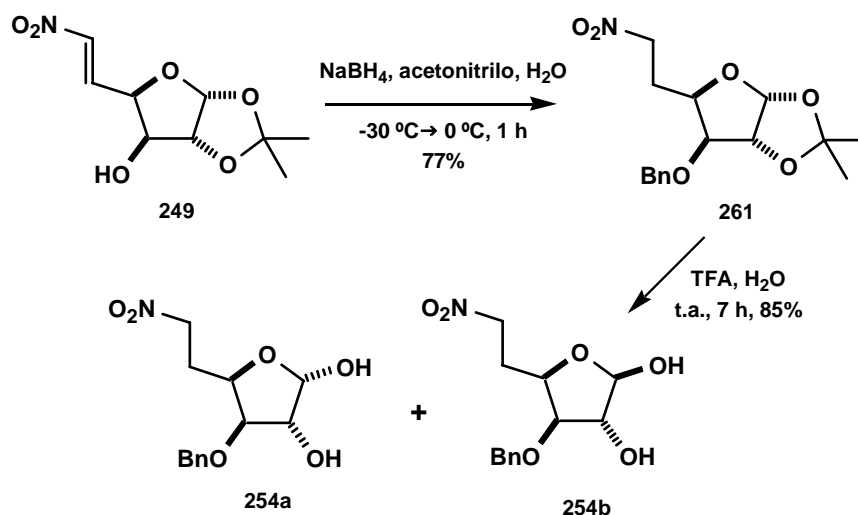
Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, esta mezcla **260a** + **260b** se trató con cloruro de mesilo y trietilamina en diclorometano, aislándose la nitroolefina **249** en un rendimiento del 85%, como pusieron claramente de manifiesto sus propiedades espectrocópicas, idénticas a las descritas en la bibliografía,¹⁸³ entre las que cabe destacar la presencia en su espectro de RMN- ^{13}C de dos señales a 135.8 ppm y 140.4 ppm, correspondientes a los -CH- de las posiciones C-5 y C-6, así como la presencia en su espectro de IR de una banda a 1661 cm^{-1} , indicativa de la presencia del doble enlace formado.

¹⁸² Fleet, G. W. J.; Smith, P. W. "Methyl 2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy- α -D-mannofuranoside as a divergent intermediate for the synthesis of polyhydroxylated piperidines and pyrrolidines: synthesis of 2,5-dideoxy-2,5-imino-D-mannitol [2R,5R-dihydroxymethyl-3R,4R-dihydroxypyrrolidine]" *Tetrahedron* **1987**, 43, 971.

¹⁸³ Iida, T.; Funabashi, M.; Yoshimura, J. "Branched-chain sugars. III. Addition of vinylmagnesium bromide to 5,6-dideoxy-1,2-O-isopropylidene-6-C-nitro-3-O-substituted- α -D-xylo-hex-5-enofuranoses" *Bull. Chem. Soc. Japan* **1973**, 46, 3203.

3.5.3.2.- Síntesis del formiato de (1R,2R)-2-benciloxi-4-nitrociclopent-3-enilo (257).

Una vez obtenida la nitroolefina **249**, se procedió a continuar con el protocolo de reacciones previsto para generar el nitrociclopenteno **257**, compuesto clave de nuestra ruta sintética (**Esquema 98** y **Esquema 99**, pág. 196).



Esquema 98

Así, en primer lugar la reducción del doble enlace del derivado **249** con borohidruro sódico en acetonitrilo, que se llevó a cabo a baja temperatura y pH ácido ($\sim 3\text{-}4$), condujo de forma eficiente al nitrocompuesto **261** en un 77% de rendimiento, como pusieron de manifiesto sus datos espectroscópicos. En su espectro de RMN- ^{13}C podemos destacar las señales a 26.1 ppm, a 71.7 ppm y a 72.3 ppm correspondientes a tres grupos $-\text{CH}_2-$. En su espectro de RMN- ^1H se observa un multiplete entre 2.22-2.50 ppm de dos protones, correspondiente al grupo de la posición C-5. Además, su espectro de masas presenta un pico con una relación $m/z = 324$ correspondiente al ión $(\text{M}+\text{H})^+$.

A continuación, cuando se disolvió el derivado **261** en una mezcla de ácido trifluoroacético/agua y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante siete horas, se produjo la hidrólisis del grupo acetónido, obteniéndose los lactoles **254a** + **254b** en un 85% de rendimiento y en una relación 2:1. Esta relación se determinó a partir de su RMN- ^1H , por comparación de las señales correspondientes a los respectivos protones anoméricos que aparecen como sendos dobletes a 5.34 ppm ($J_{1,2} = 3.5\text{ Hz}$) y a 5.09 ppm ($J_{1,\text{OH}} = 9.0\text{ Hz}$), como se puede ver en la **Figura 80** (pág. 195).

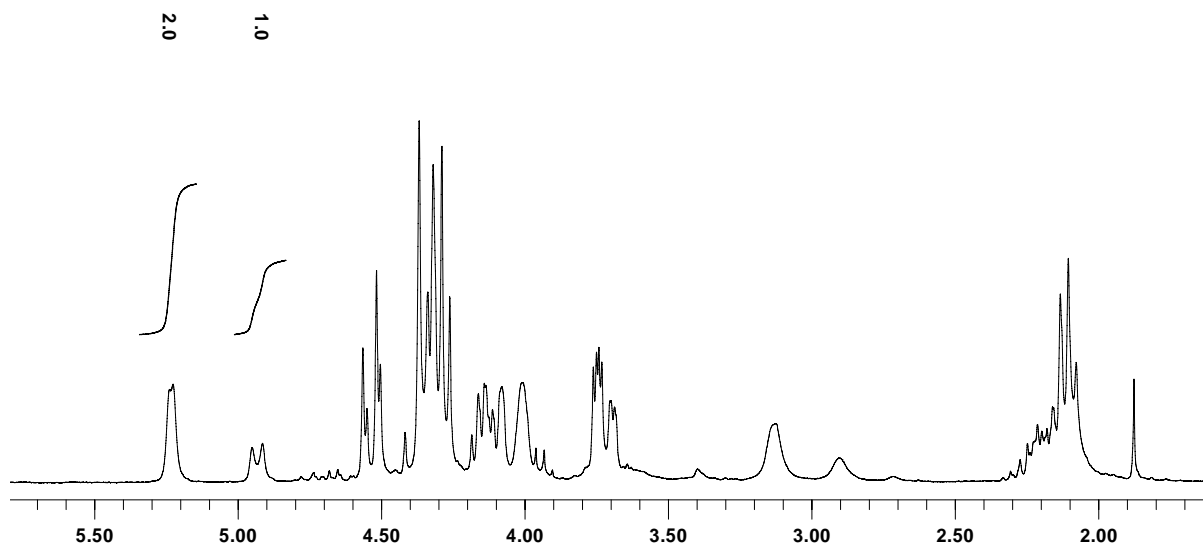
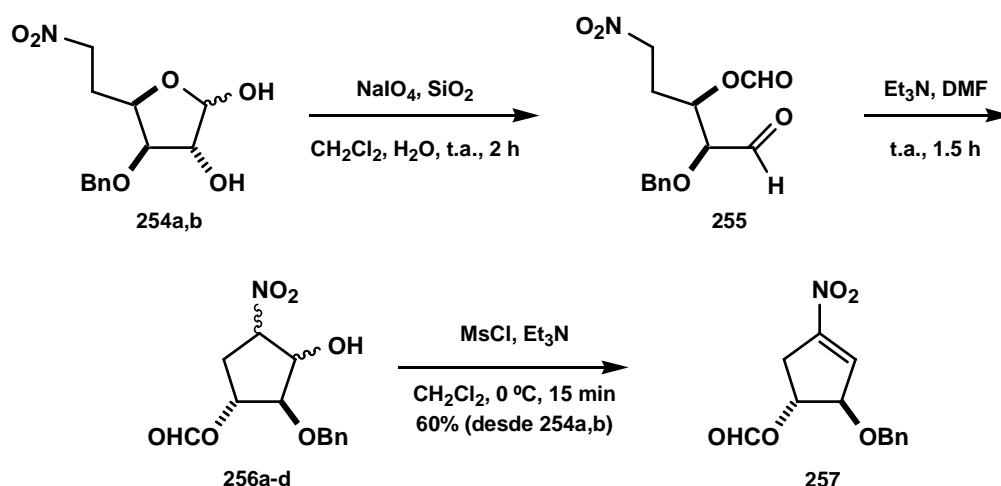


Figura 80: Detalle del espectro de RMN- ^1H de la mezcla **245a** + **245b**.

La comparación de los espectros de RMN- ^1H de **261** y de **254a,b** permitió constatar la ausencia de las señales correspondiente a los metilos del grupo acetónido presentes en el producto **261** de partida, confirmando que había tenido lugar la desprotección deseada. Además, en el espectro de IR de **254a,b** se observa una banda a 3395 cm^{-1} asignable a los hidroxilos libres de las posiciones C-1 y C-2.

Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, la reacción de estas nitrohexofuranos **254a,b** con peryodato sódico en diclorometano y agua, en presencia de sílica gel,¹⁸⁴ provocó la ruptura oxidativa de su sistema 1,2-diólico, conduciendo al nitroaldehído **255** deseado. En su RMN- ^1H se observa un singulete a 8.00 ppm de un protón, correspondiente a su grupo formiloxi y un singulete a 9.62 ppm de un protón, correspondiente al grupo aldehído (**Esquema 99**, pág. 196).

¹⁸⁴ Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Khan, M. I.; Shabab, M. "Convergent approach toward the synthesis of the stereoisomers of C-6 homologues of 1-deoxynojirimycin and their analogues: evaluation as specific glycosidase inhibitors" *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8481.



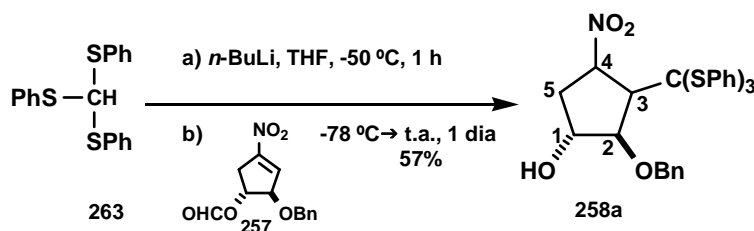
Esquema 99

A continuación, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía,¹⁸⁵ el derivado **255** se trató con trietilamina en dimetilformamida lo que condujo, mediante una reacción de Henry intramolecular, a una mezcla de los nitrociclopentanos **256a-d**, que se trató directamente con cloruro de mesilo y trietilamina en diclorometano, aislándose al cabo de quince minutos el nitrociclopenteno **257** con un rendimiento del 60% para los tres pasos. Este compuesto se caracterizó a partir de sus propiedades espectroscópicas, entre las que podemos destacar, en su espectro de RMN-¹H: un doble triplete a 5.42 ppm de un protón ($J_{1,2} = J_{1,5'} = 3.5$ Hz, $J_{1,5} = 7.0$ Hz) correspondiente al -CH- portador del grupo formiloxi, un multiplete entre 6.83-6.85 ppm de un protón debido al -CH- olefínico de la posición C-3 y un singulete a 8.04 ppm de un protón, correspondiente al grupo formiloxi. Su espectro de RMN-¹³C muestra a 35.1 ppm una señal correspondiente al grupo metileno de la posición C-5. Además en su espectro de IR se observan las bandas características del grupo nitro, a 1360 cm^{-1} y a 1553 cm^{-1} , junto con una banda a 1726 cm^{-1} correspondiente al -CO- del grupo formiloxi.

¹⁸⁵ Torii, S; Inokuchi, T.; Oi, R.; Kondo, K.; Kobayashi, T. "(3*R*,4*R*)-3-(Benzyloxy)-4-(formyloxy)-1-nitro-1-cyclopentene, a chiral synthon for prostaglandin syntheses, from D-glucose" *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 254.

3.5.3.3.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-benciloxi-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidrox ciclopentanocarboxilato de metilo (**259a**).

Una vez obtenido el nitrociclopenteno **257**, compuesto clave de nuestra ruta sintética, se abordó la transformación en el derivado **258a**, mediante la adición de un grupo tris(feniltio)metano,¹⁸⁶ tal y como se indica en el siguiente esquema:



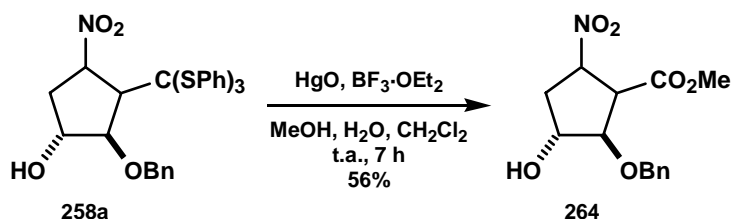
Esquema 100

Cuando se añadió *n*-butillitio a una disolución del tris(feniltio)metano (**263**) en tetrahidrofurano, se obtuvo el anión litiado correspondiente, sobre el que se adicionó a continuación la nitroolefina **257** previamente preparada. Ello condujo a la obtención del compuesto **258a** como único producto, en un 57% de rendimiento, observándose que, en las condiciones de reacción la introducción del grupo tris(feniltio)metano fue acompañada de la desprotección del grupo hidroxilo protegido como formiloxi. La caracterización del derivado **258a** se hizo a partir de sus propiedades espectroscópicas, entre las que cabe destacar la presencia en su espectro de RMN-¹H de dos multipletes entre 7.16-7.50 ppm de veinte protones aromáticos [cinco protones correspondientes al grupo benciloxi y quince protones correspondientes a los tres fenilos del grupo tris(feniltio)metano], así como la presencia de un doble triplete a 5.29 ppm ($J_{4,3} = J_{4,5} = 4.1$ Hz, $J_{4,5'} = 8.2$ Hz), correspondiente al -CH- portador del grupo nitro. En su espectro de RMN-¹³C se observan, entre otras, una señal a 58.1 ppm, correspondiente al -CH- portador del grupo tris(feniltio)metano, así como una señal a 77.5 ppm, correspondiente al carbono cuaternarios del grupo tris(feniltio)metano recién introducido. Al comparar los espectros de **257** y **258a** se pudo constatar la ausencia en éste de señal alguna correspondiente al grupo formiloxi del derivado **257** de partida.

¹⁸⁶ Lubineau, A.; Gavard, O.; Alais, J.; Bonnaiffé, D. "New accesses to L-iduronyl synthons" *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 307.

Este proceso de adición de Michael tuvo lugar con una total selectividad, al obtenerse como único producto de los cuatro posibles isómeros el derivado **258a**, cuya configuración hubo de ser determinada en etapas posteriores de nuestro plan de síntesis.

La siguiente etapa de nuestro plan de trabajo consistió en la transformación del grupo tris(feniltio)metano de **258a** en el grupo metoxicarbonilo de **264** (**Esquema 101**).

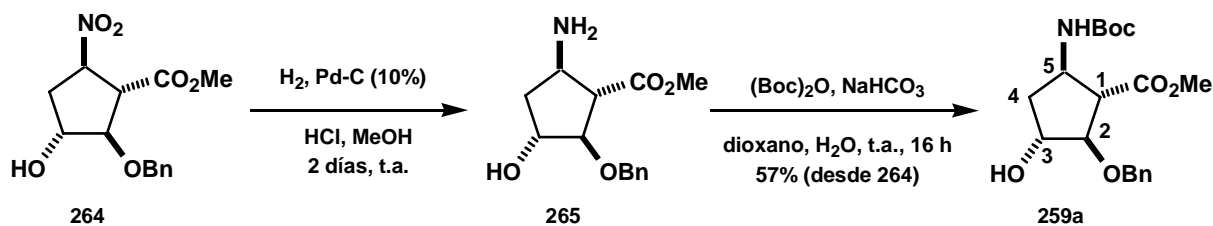


Esquema 101

Con este propósito, se trató una disolución del nitroderivado **258a** en metanol, agua y diclorometano con óxido de mercurio (II) y trifluoroboroeterato, obteniéndose en un 56% de rendimiento, tras siete horas de reacción a temperatura ambiente, el nitroéster **264**, como pusieron claramente de manifiesto sus propiedades espectroscópicas. En su espectro de RMN-¹H podemos destacar la presencia de un singulete a 3.76 ppm, de tres protones, correspondiente al -OCH₃ del grupo éster. En su espectro de RMN-¹³C se observan, entre otras, una señal a 52.8 ppm, correspondiente al -CH- portador del grupo éster, así como una señal a 53.0 ppm, correspondiente al grupo -OCH₃. Además, en su espectro de IR se observa una banda a 1737 cm⁻¹ debida al grupo carbonilo.

Sin embargo, a partir de los datos espectroscópicos no fue posible determinar la configuración absoluta de las posiciones C-3 y C-4 de **264**.

Continuamos nuestros trabajos de síntesis de β-aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados, sometiendo a una hidrogenación catalítica en presencia de ácido clorhídrico el nitroéster **264**, lo que provocó la reducción de su grupo nitro a amino (**Esquema 102**, pág. 199). El compuesto **265** resultante se trató directamente con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en medio básico, obteniéndose así el β-aminoéster **259a** en un 57% de rendimiento para los dos pasos.



Esquema 102

El espectro de RMN- ^1H de **259a** muestra un singlete de nueve protones a 1.35 ppm, correspondiente a los tres metilos del grupo *tert*-butoxicarbonilo, y un multiplete de un protón entre 4.37-4.45 ppm, correspondiente al -CH- en alfa a la amida. En su espectro de RMN- ^{13}C se observan, entre otras, una señal a 79.6 ppm, correspondiente al carbono cuaternario de grupo *tert*-butoxicarbonilo así como una señal a 155.0 ppm correspondiente al carbonilo de este grupo. En su espectro de IR se observa una banda a 1694 cm^{-1} característica del grupo carbonilo de uretanos.

La configuración absoluta de las posiciones C-1 y C-5 del β -aminoéster **259a** pudo establecerse a partir de experimentos de NOE (**Figura 81**).

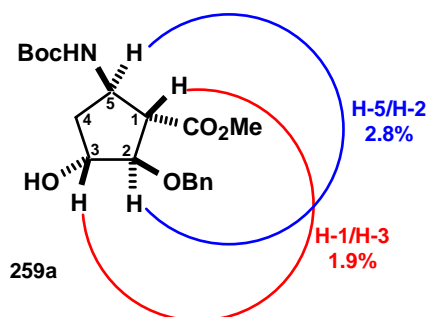


Figura 81

Así, se observó que H-1 muestra NOE con H-3 (1.9%), lo que nos indica que ambos protones están en la misma cara del anillo ciclopentánico, permitiéndonos ello establecer la configuración de la posición C-1. Además H-5 presenta NOE con H-2 (2.8%), lo que solo es posible si ambos protones están dispuestos en *cis*, ello determina la configuración de la posición C-5.

En definitiva, se logró sintetizar el derivado **259a**, precursor de un β -aminoácido ciclopentanocarboxílico polihidroxilado, a partir de la D-glucosa y siguiendo una secuencia

sintética que incluye una reacción de Henry intramolecular que permitió generar una nitroolefina **257**, que adicionó enantioselectivamente el tris(feniltio)metileno de litio, para generar un ciclopentano polisustituido **258a**, dos de cuyos sustituyentes [NO₂ y C(SPh)₃] son los precursores de la funcionalidad amino y de la funcionalidad éster del derivado **259a**.

Esta nueva estrategia sintética no debería presentar las limitaciones que presenta la estrategia basada en la alquilación intramolecular de nitronatos discutida en los subcapítulos I y II de esta tesis, por lo que *a priori* podría ser aplicable al panel completo de las dieciséis hexosas. En ello se trabaja actualmente en el grupo de investigación.

4.- Conclusiones

1. Se reinvestigó la síntesis de β -aminoácidos ciclopentanocarboxílicos polihidroxilados descrita previamente, correspondiente a la C-alkilación intramolecular del nitronato de la 3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**53b**). La modificación de las condiciones anteriormente empleadas, consistentes en secar este triflato **53b** previamente a su transformación, permitieron incrementar hasta un 81% el rendimiento de obtención del producto clave de la síntesis, la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**54d**). Como consecuencia de ello, el ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,3,4-trihidroxyciclopentanocarboxílico (**55d**) resultante de esta biciclolactona se obtuvo ahora con un rendimiento global significativamente mayor (14%).

2. Se investigó también la C-alkilación intramolecular de los nitronatos del metil-3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil- β -L-idofuranósido (**158a**) y del metil-3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil- α -L-idofuranósido (**158b**), en las nuevas condiciones de reacción indicadas en el apartado 1. La ciclación de **158a** condujo al (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**159a**) en un 90% de rendimiento y la de **158b** condujo al (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**159b**) en un rendimiento del 66%.

3. Como contribución a un estudio teórico-experimental en marcha en nuestro grupo de investigación, sobre la C-alkilación intramolecular de nitronatos de 6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactonas y de 6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idofuranósidos, se prepararon y estudiaron las reacciones de ciclación de los derivados de la L-idosa siguientes: la 3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**53b**), el metil-3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil- β -L-idofuranósido (**158a**), el metil-3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil- α -L-idofuranósido (**158b**), la 6-desoxi-3,5-di-O-metil-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**197**), el metil-6-desoxi-3,5-di-O-metil-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil- β -L-idofuranósido (**198a**) y el metil-6-desoxi-3,5-di-O-metil-6-nitro-2-O-trifluorometanosulfonil- α -L-idofuranósido (**198b**). Ello condujo respectivamente a la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**54d**, rendimiento 81%), al (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**159a**, rendimiento 90%), al (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1] heptano (**159b**, rendimiento 66%), a la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1] heptan-3-ona (**206**, rendimiento 65%), al (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-

3,6,7-trimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**208a**, rendimiento 74%) y al (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3,6,7-trimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**208b**, rendimiento 58%).

Estos resultados, concordantes con otros referidos a otras hexosas también llevadas a cabo en el grupo, nos han permitido establecer que:

3a) Las reacciones de *C*-alquilación intramolecular de nitronatos de 6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-*L*-idono-1,4-lactonas transcurren más eficientemente cuando en las posiciones C-3 y C-5 están presentes grupos más voluminosos (bencilos mejor que metilos). Ello parece indicar que los grupos voluminosos favorecen la reacción de ciclación.

3b) La ciclación intramolecular de los nitronatos de los metil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil- β -*L*-idofuranósidos **158a** y **198a**, donde el carbono anomérico es portador de un grupo -OMe (hibridación sp^3), tienen lugar más eficientemente que la ciclación de los nitronatos de las 6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-*L*-idono-1,4-lactonas **53b** y **197** correspondientes, donde el carbono anomérico forma parte de un grupo carbonilo (hibridación sp^2). Ello probablemente sea debido a que la mayor flexibilidad del anillo furanósico permita que ocurra más fácilmente el ataque dorsal conducente a la formación de los compuestos bicíclicos.

3c) La reacción de *C*-alquilación de los nitronatos del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil- α -*L*-idofuranósido (**158b**) y del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil- α -*L*-idofuranósido (**198b**) transcurre con un rendimiento significativamente menor (66% y 58%, respectivamente) que en el caso de sus análogos con configuración β (90% y 74%). Este hecho se atribuyó al impedimento estérico ejercido por el grupo metoxilo, que ahora se encuentra dispuesto en la cara del anillo por donde se aproxima el nucleófilo, dificultando así el ataque del carbonión en C-6, portador del grupo nitro, a la posición C-2, portadora del grupo saliente triflato.

4. Se abordó a continuación la incorporación del (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-benciloxi-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidrox ciclopentanocarboxilato de metilo (**211**) en péptidos, mediante el acoplamiento de una unidad del aminoácido tirosina a su extremo *N*-terminal y del dipéptido Phe-Pro-OMe a su extremo *C*-terminal, generándose de esta manera el tetrapéptido Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidrox ciclopentanocarboxil)-Phe-Pro-OMe (**210**), resultando así un nuevo peptidomimético del analgésico conocido como morficeptina, que será objeto de estudios farmacológicos.

5. Se desarrolló una nueva ruta de síntesis del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol (**238**), un análogo del potente inhibidor de α - y β -glucosidasas denominado 1-deoxinojirimicina (**237**).

6. Se desarrolló un nuevo método de síntesis de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos por funcionalización de nitroolefinas de azúcares con tris(feniltio)metano (equivalente sintético de grupos carboxilo), seguida de una secuencia que incluye la hidrólisis de este grupo a ácido carboxilo y la reducción del grupo nitro a amino. Esta nueva metodología permitió obtener enantioespecíficamente el (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-benciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**259a**).

5.- Parte experimental

5.1.- Técnicas instrumentales.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker[®] DPX-250 (250 MHz para ¹H y 65.2 MHz para ¹³C) en CDCl₃, salvo que se especifique lo contrario. Se utilizó TMS como referencia interna y los desplazamientos químicos vienen dados en la escala δ (ppm).

Los espectros de RMN de ¹H, DEPT y ¹³C, que se incluyen en ese orden a continuación del procedimiento experimental para la preparación del compuesto al que correspondan, fueron procesados con el software MestReC 2.1.1.

Los espectros de masas de ionización química se realizaron en un espectrómetro cuadrupolar Hewlett Packard[®] 5988A mediante inserción directa.

Los espectros de masas de electrospray de alta resolución se realizaron en un espectrómetro microTOF.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro MIDAC Prospect[®]-IR con software Grams/386.

Los análisis elementales se llevaron a cabo en un analizador CARLO ERBA EA 1108.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro digital JASCO[®] DIP-370, empleando una lámpara de Na (589 nm) y una cubeta de 5 cm. Los valores de concentración de la muestra se dan en g/100 mL.

Los puntos de fusión se determinaron en un bloque Köfler-Thermograte[®] y están sin corregir.

Las cromatografías en columna se hicieron sobre gel de sílice 60 Merck[®] 230-400 mesh (flash, 0.04-0.063) y las ccf se realizaron sobre gel de sílice 60 GF₂₅₄ Merck[®]. Como reveladores para visualizar las ccf se utilizaron una lámpara UV (λ : 254 y 360 nm) y la mezcla Hanessian.

Los filtrados sobre celita se llevaron a cabo utilizando Celita 545 Coarse de Fluka[®].

Las reacciones que se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón fueron realizadas en matraces que previamente fueron secados a la llama con un mechero mientras se purgaban con argón y a los que se le conectaron dos globos superpuestos con argón.

Los reactivos y disolventes se purificaron y secaron según los procedimientos estándares descritos en la bibliografía.¹⁸⁷

¹⁸⁷ D. D. Perrin e W. L. F. Amarengo, "Purification of laboratory chemicals" Pergamon press, Oxford, **1988**.

5.2.- Preparación de la 1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucurono-6,3-lactona (**170**).



En un matraz de fondo redondo de 500 mL, a una disolución de 10.0 g (56.75 mmol) de la glucuronolactona comercial **172** en 160 mL de acetona se le adicionaron 3.3 mL de H₂SO₄ concentrado. La mezcla resultante se agitó a t.a durante 24 h, al cabo de las cuales, se observó por ccf (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) la transformación del producto de partida en un producto de R_F superior. La mezcla de reacción se neutralizó con Na₂CO₃, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cristalización en acetona/tolueno, obteniéndose 11.10 g (51.34 mmol, 90%) de la 1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucurono-6,3-lactona (**170**) como un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.36 (s, 3H, CH₃); 1.53 (s, 3H, CH₃); 3.20 (s_{ancho}, 1H, OH); 4.54 (d, 1H, *J*_{5,4} = 4.1 Hz, H-5); 4.83-4.85 (m, 2H, H-2 + H-3); 4.96 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 3.1 Hz, *J*_{4,5} = 4.1 Hz, H-4); 6.00 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.6, H-1).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 26.4 (CH₃); 26.8 (CH₃); 70.5 (CH); 78.0 (CH); 81.3 (CH); 82.4 (CH); 106.6 (CH); 113.5 (C); 173.8 (CO).

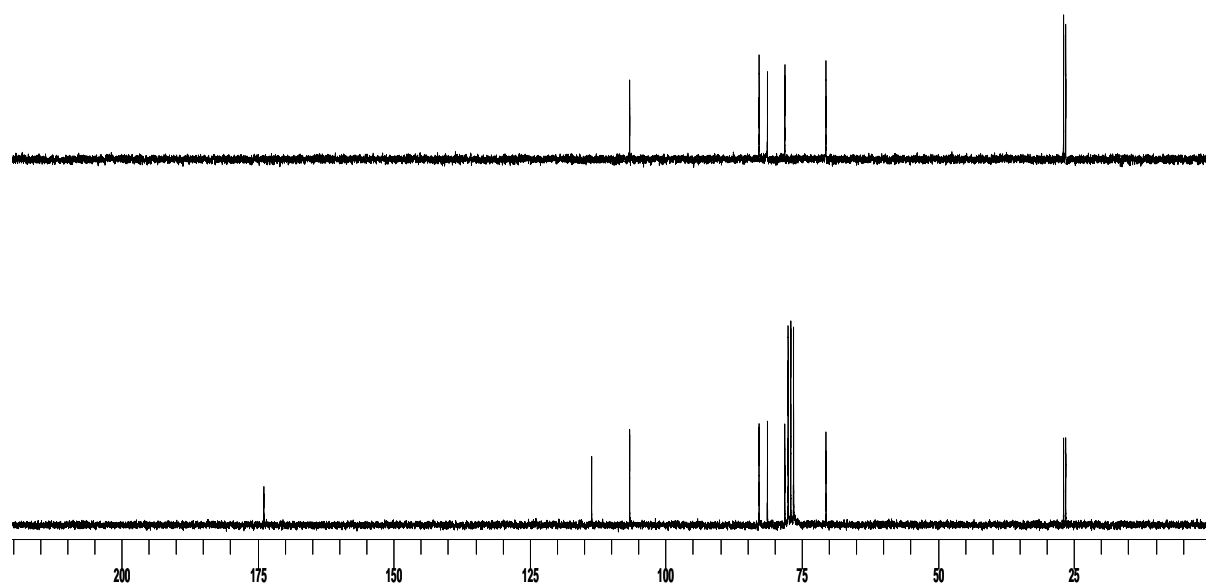
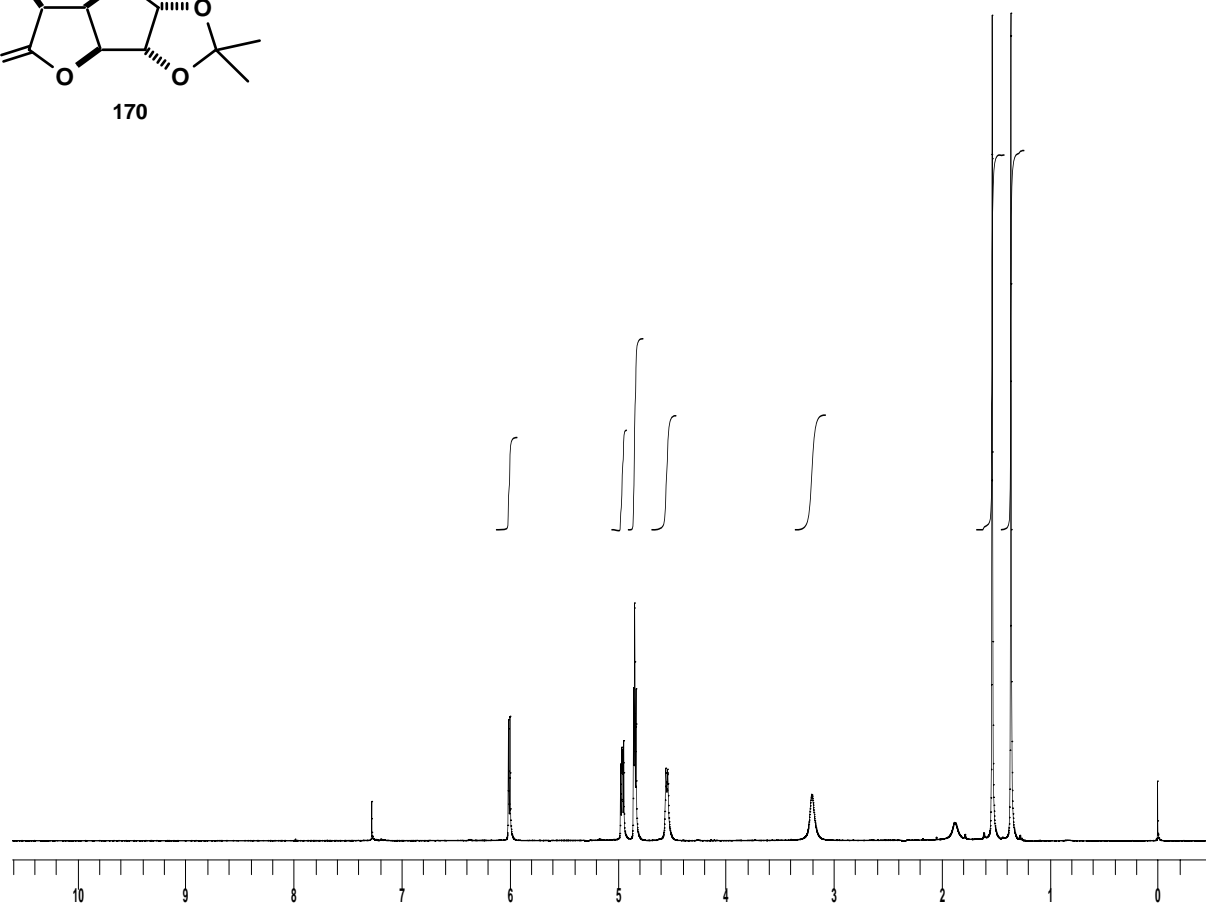
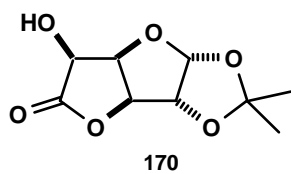
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3441 (OH); 1774 (CO).

EM-IQ (m/z, %): 217 [(M+H)⁺, 100]; 189 (11); 59 (29); 29 (44).

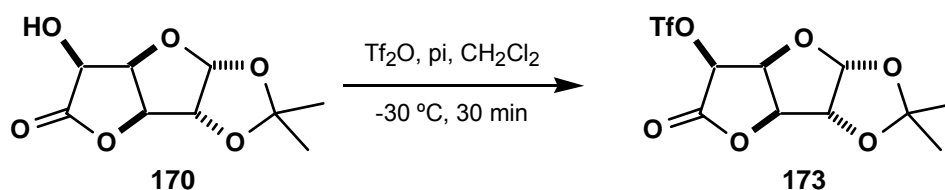
[α]_D²⁵: +55.6° (c 1.02, CHCl₃).

p.f.: 113-115 °C (acetona/tolueno).

Análisis elemental: calculado para C₉H₁₂O₆: C 50.00, H 5.59 encontrado C 49.89, H 5.68.



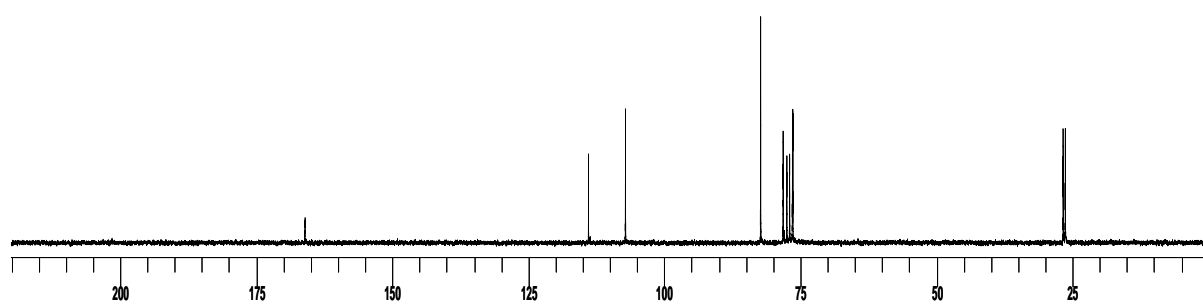
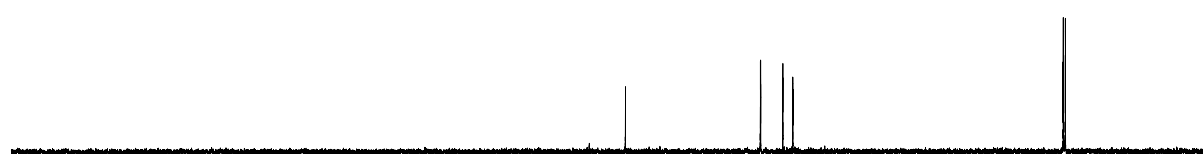
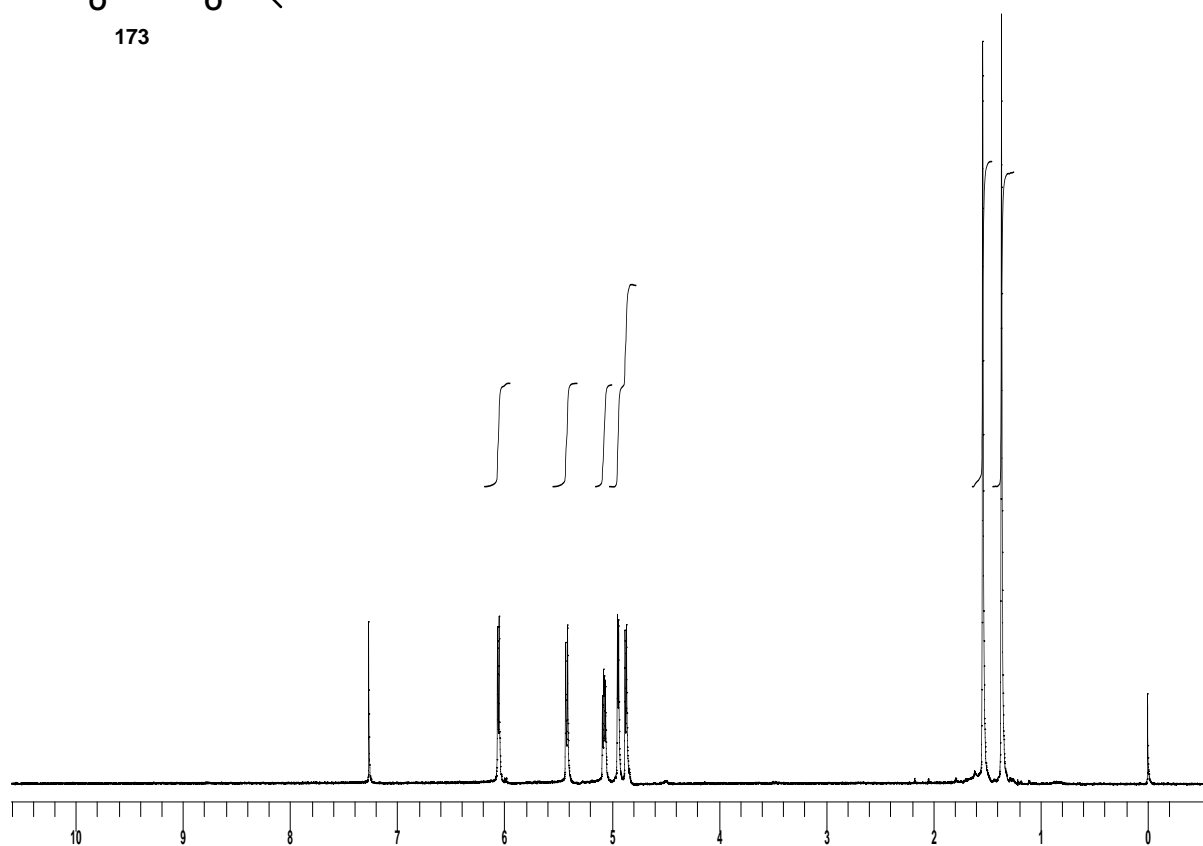
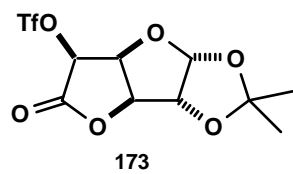
5.3.- Preparación de la 1,2-*O*-isopropiliden-5-*O*-trifluorometanosulfonil- α -D-glucurono-6,3-lactona (**173**).



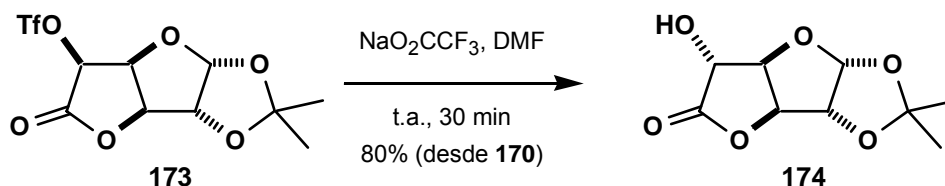
En un matraz de fondo redondo de 500 mL, seco y purgado, a una disolución de 6.0 g (27.77 mmol) de la glucuronolactona **170** en 140 mL de CH₂Cl₂ se le añadieron 6.70 mL (83.33 mmol) de piridina seca y la disolución resultante se enfrió a -30 °C en un baño de acetona/CO₂ sólido. A continuación se le adicionaron 5.2 mL (30.55 mmol) de Tf₂O y la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 30 min, al cabo de los cuales se comprobó por ccfc (AcOEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F superior. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con disolución acuosa de HCl 2N (100 mL) y con H₂O (100 mL). Las fases acuosas reunidas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2x100 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo un sólido de color pardo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.36 (s, 3H, CH₃); 1.54 (s, 3H, CH₃); 4.87 (d, 1H, *J*_{2,1} = 3.6 Hz, H-2); 4.94 (d, 1H, *J*_{3,4} = 2.7 Hz, H-3); 5.07 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 2.7 Hz, *J*_{4,5} = 4.2 Hz, H-4); 5.42 (d, 1H, *J*_{5,4} = 4.2 Hz, H-5); 6.05 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, H-1).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 26.3 (CH₃); 26.7 (CH₃); 76.3 (CH); 78.1 (CH); 82.3 (2 x CH); 107.1 (CH); 113.9 (C); 166. (CO).



5.4.- Preparación de la 1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idurono-6,3-lactona (**174**).



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, seco y purgado, se preparó una disolución de la lactona **173**, obtenida en la reacción anterior, en 90 mL de DMF seca, a la que se le añadieron 9.0 g (66.66 mmol) de trifluoroacetato sódico. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min, a partir de los cuales, se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:4) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F inferior. A continuación se eliminó la DMF en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en 190 mL de AcOEt y se lavó con H_2O (3x60 mL) y con disolución acuosa saturada de NaCl (3x60 mL). La fase orgánica se seco con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El sólido obtenido se disolvió en MeOH, se preabsorbió en sílica y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1). Se aislaron 4.7 g (21.75 mmol, 80% desde **170**) de la 1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idurono-6,3-lactona (**174**) como un sólido amarillo que se cristalizó de una mezcla AcOEt/hexano para dar un sólido de color blanco.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.35 (s, 3H, CH_3); 1.52 (s, 3H, CH_3); 3.54 (s_{ancho} , 1H, OH); 4.33 (s, 1H, H-5); 4.79 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3); 4.84 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 5.06 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 5.93 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 26.4 (CH_3); 26.9 (CH_3); 71.5 (CH); 81.9 (CH); 82.3 (CH); 85.0 (CH); 106.0 (CH); 113.1 (C); 174.9 (CO).

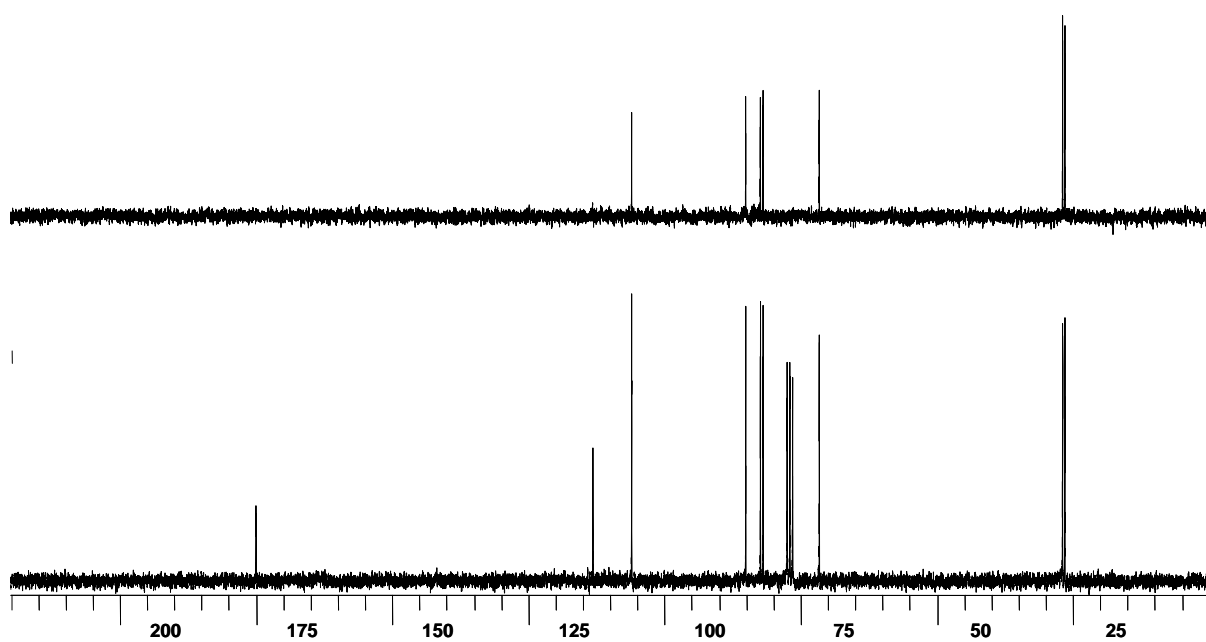
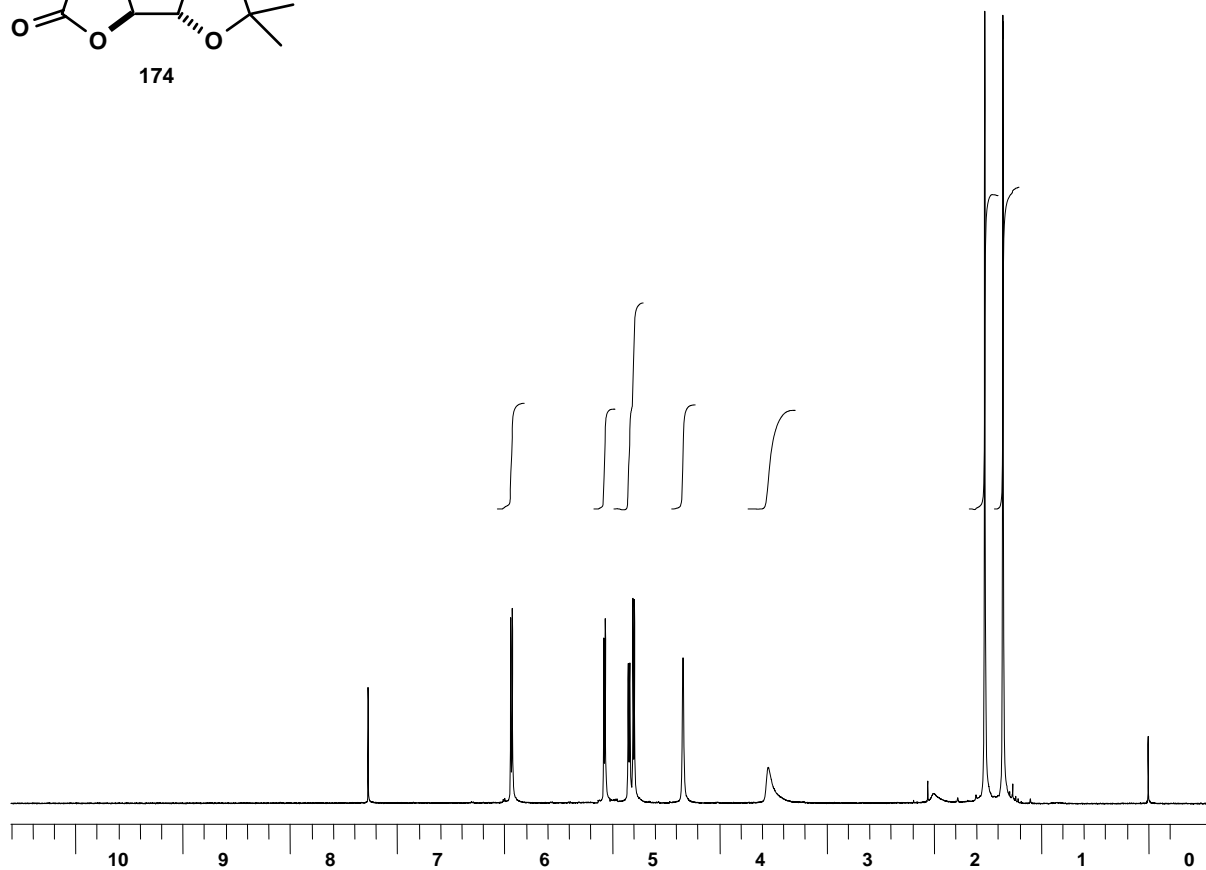
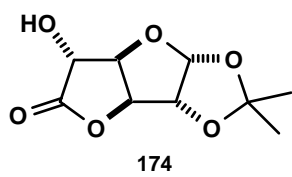
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3406 (OH); 1765 (CO).

EM-IQ (m/z, %): 217 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 100; 201 (25); 187 (23); 159 (64).

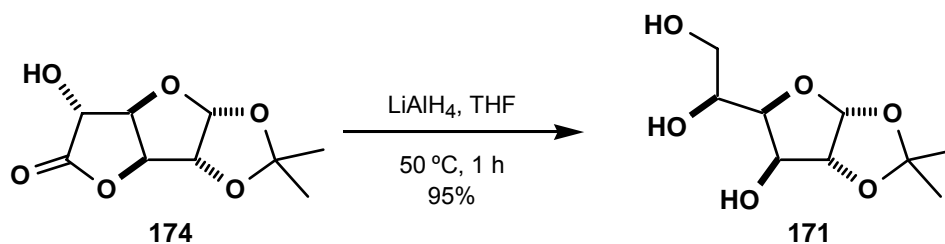
$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: +101° (c 1.20, acetona).

p.f.: 132-135 °C (AcOEt/hexano).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_6$: C 50.00, H 5.59 encontrado C 50.10, H 5.63.



5.5.- Preparación de la 1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idofuranosa (**171**).



En un matraz de fondo redondo de 500 mL, seco y purgado, se añadieron 0.64 g (16.65 mmol) de LiAlH₄ y 27 mL de THF seco. Sobre la suspensión resultante se adicionó, gota a gota, una disolución de 2.40 g (11.10 mmol) de la iduronolactona **174** en 35 mL de THF seco. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 h, observándose por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la transformación del producto de partida en un producto de R_F inferior. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de Et₂O, se le añadieron 21 mL de AcOEt, 14 g de potasio dihidrógeno fosfato y 9 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla obtenida se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de celita lavando con Et₂O y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad en el rotavapor, dando lugar a 2.30 g (10.44 mmol, 95%) de la 1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idofuranosa (**171**) como un sólido blanco cromatográficamente puro que se cristalizó de AcOEt.

RMN-¹H (MeOD, 250 MHz, ppm): 2.24 (s, 3H, CH₃); 2.40 (s, 3H, CH₃); 4.24-4.27 (m, 3H, 3 x OH); 4.51-4.63 (m, 2H, H-6 + H-6'); 4.82-4.88 (m, 1H, H-5); 5.02-5.07 (m, 2H, H-3 + H-4); 5.43 (d, 1H, *J*_{2,1} = 3.6 Hz, H-2); 6.86 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, H-1).

RMN-¹³C (MeOD, 62.5 MHz, ppm): 26.4 (CH₃); 27.0 (CH₃); 64.2 (CH₂); 72.3 (CH); 76.1 (CH); 82.3 (CH); 87.0 (CH); 105.9 (CH); 112.68 (C).

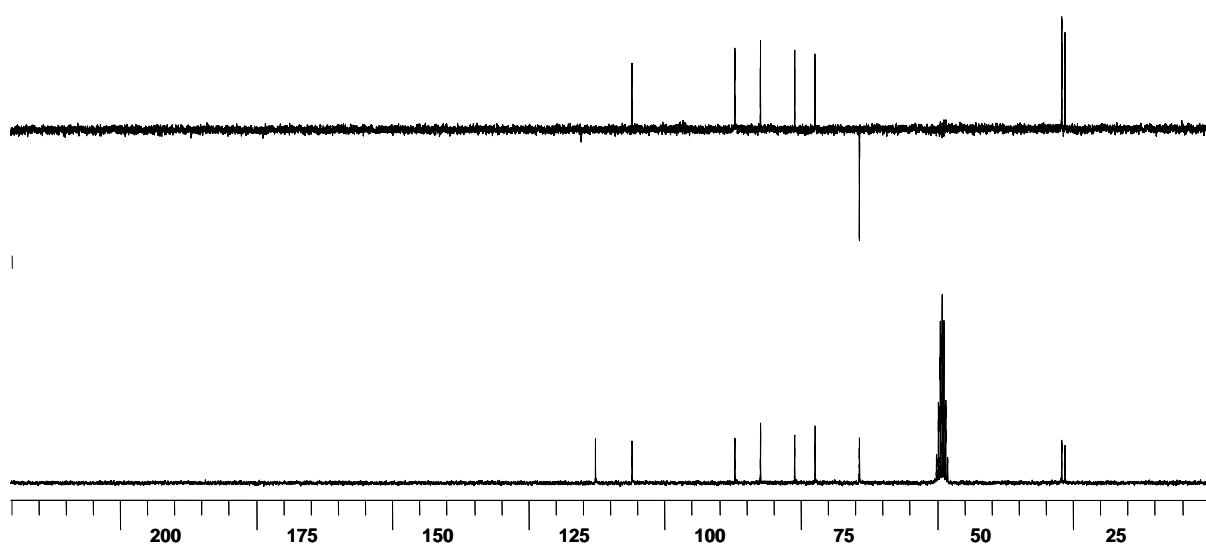
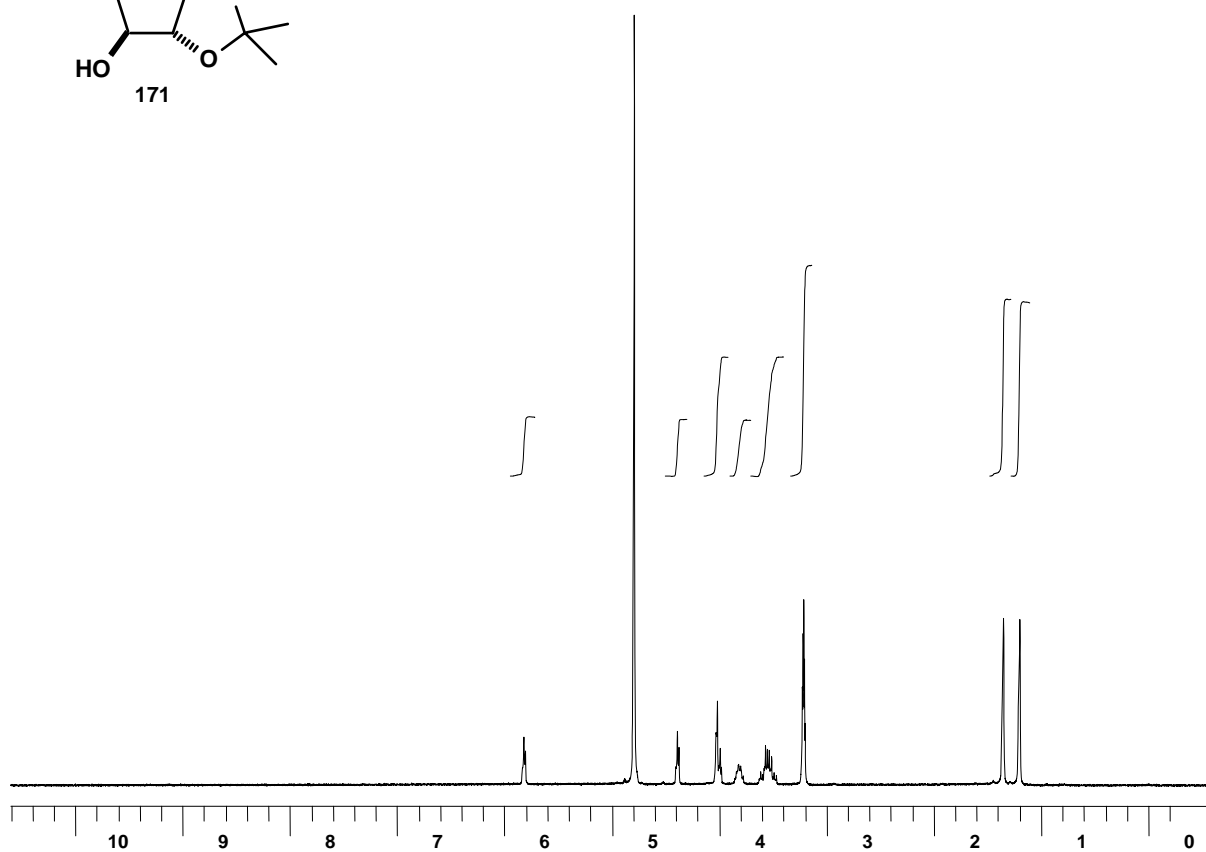
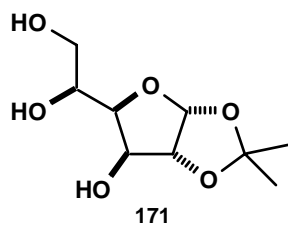
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3340, 3387 (OH).

EM-IQ (m/z, %): 221 [(M+H)⁺, 35]; 163 (36); 145 (100); 127 (37).

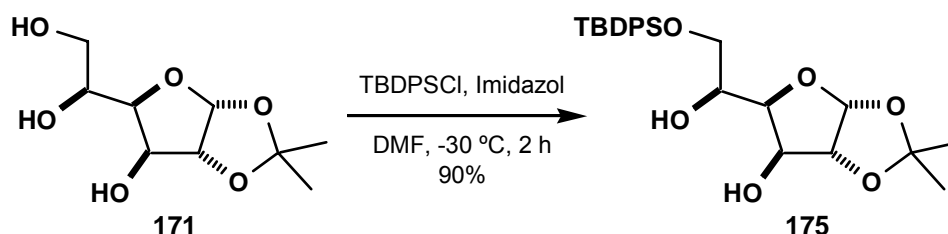
[α]_D²⁶: -20.0° (c 2.70, MeOH).

p.f.: 112-114 °C (AcOEt).

Análisis elemental: calculado para C₉H₁₆O₆: C 49.09, H 7.32 encontrado C 49.01, H 7.44.



5.6.- Preparación de la 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idofuranosa (**175**).



En un matraz de 250 mL, seco y purgado, a una disolución de 5.50 g (25.20 mmol) de la idofuranosa **171** en 70 mL de DMF seca, enfriada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona/ CO_2 sólido, se le adicionaron 7.1 mL (27.72 mmol) de TBDPSCl. La mezcla resultante se agitó a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h, al cabo de la cuales, se comprobó por ccf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) la desaparición del producto de partida y la formación de un nuevo compuesto de R_F superior. A continuación, se eliminó la mayor parte de la DMF en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en AcOEt (150 mL) y se lavó con H_2O (3x40 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3) aislándose 10.40 g (22.68 mmol, 90%) de la 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idofuranosa (**175**) como un aceite amarillo que se cristalizó de una mezcla Et_2O /hexano para dar un sólido blanco.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.06 (s, 9H, 3 x CH_3); 1.31 (s, 3H, CH_3); 1.46 (s, 3H, CH_3); 2.89 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, OH); 3.71 (dd, 1H, $J_{6,5} = 7.2$ Hz, $J_{6,6'} = 10.3$ Hz, H-6); 3.78 (dd, 1H, $J_{6',5} = 5.7$ Hz, $J_{6',6} = 10.3$ Hz, H-6'); 4.05-4.14 (m, 1H, H-5); 4.17 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, OH); 4.23-4.25 (m, 1H, H-3); 4.29-4.31 (m, 1H, H-4); 4.54 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 5.96 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 7.34-7.42 (m, 6H, 6 x H-Ph); 7.64-7.68 (m, 4H, 4 x H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 19.0 (C); 26.1 (CH_3); 26.6 (4 x CH_3); 64.8 (CH_2); 70.9 (CH); 76.6 (CH); 79.0 (CH); 85.2 (CH); 104.6 (CH); 111.5 (C); 127.7 (4 x C_{ArH}); 129.8 (C_{ArH}); 129.8 (C_{ArH}); 132.4 (C_{Ar}); 132.5 (C_{Ar}); 135.3 (2 x C_{ArH}); 135.4 (2 x C_{ArH}).

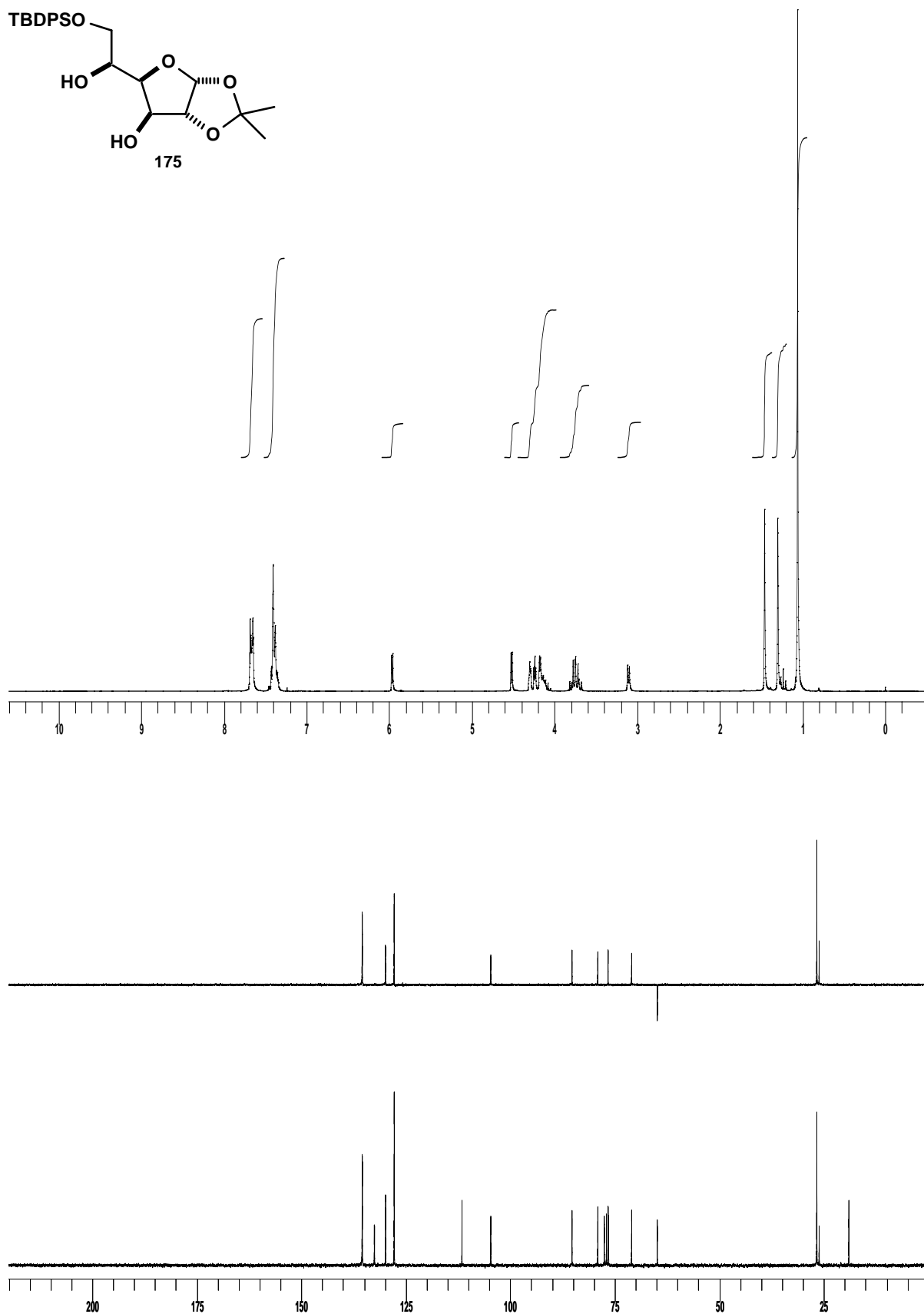
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3425 (OH).

EM-IQ (m/z, %): 423 (35); 323 (10); 221 (100); 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 37]; 59 (97); 28 (92).

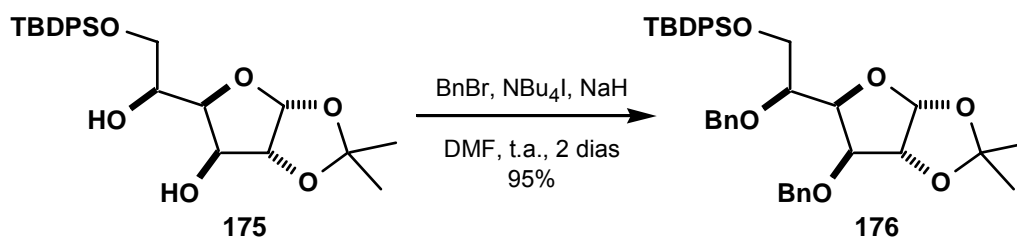
$[\alpha]_D^{22}$: -7.0° (c 2.80, CHCl_3).

p.f.: 100-102 $^{\circ}\text{C}$ (Et_2O /hexano).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$: C 65.47, H 7.47 encontrado C 65.41, H 7.57.



5.7.- Preparación de la 3,5-di-*O*-bencil-6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idofuranosa (**176**).



En un matraz de fondo redondo de 500 mL, seco y purgado, se lavaron 2.20 g (67.37 mmol) de NaH (dispersión en aceite del 60%) con hexano seco (3x20 mL) y posteriormente se adicionó lentamente una disolución de 10.30 g (22.45 mmol) de la idofuranosa **175** en 180 mL de DMF seca, agitando la suspensión resultante a t.a. durante 1 h. A continuación, se añadieron 0.83 g (2.24 mmol) de NBU₄I y 8.0 mL (67.37 mmol) de BnBr. La mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 2 días, a partir de los cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en dos nuevos compuestos de R_F superior. Se adicionaron 20 mL de MeOH y se continuó con la agitación durante 1 h, a partir de la cual se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo resultante se disolvió en Et₂O (360 mL) y se filtró a través de celita. El líquido filtrado se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:5) aislándose 13.50 g (21.13 mmol, 95%) de la 3,5-di-*O*-bencil-6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idofuranosa (**176**) como un aceite amarillo.

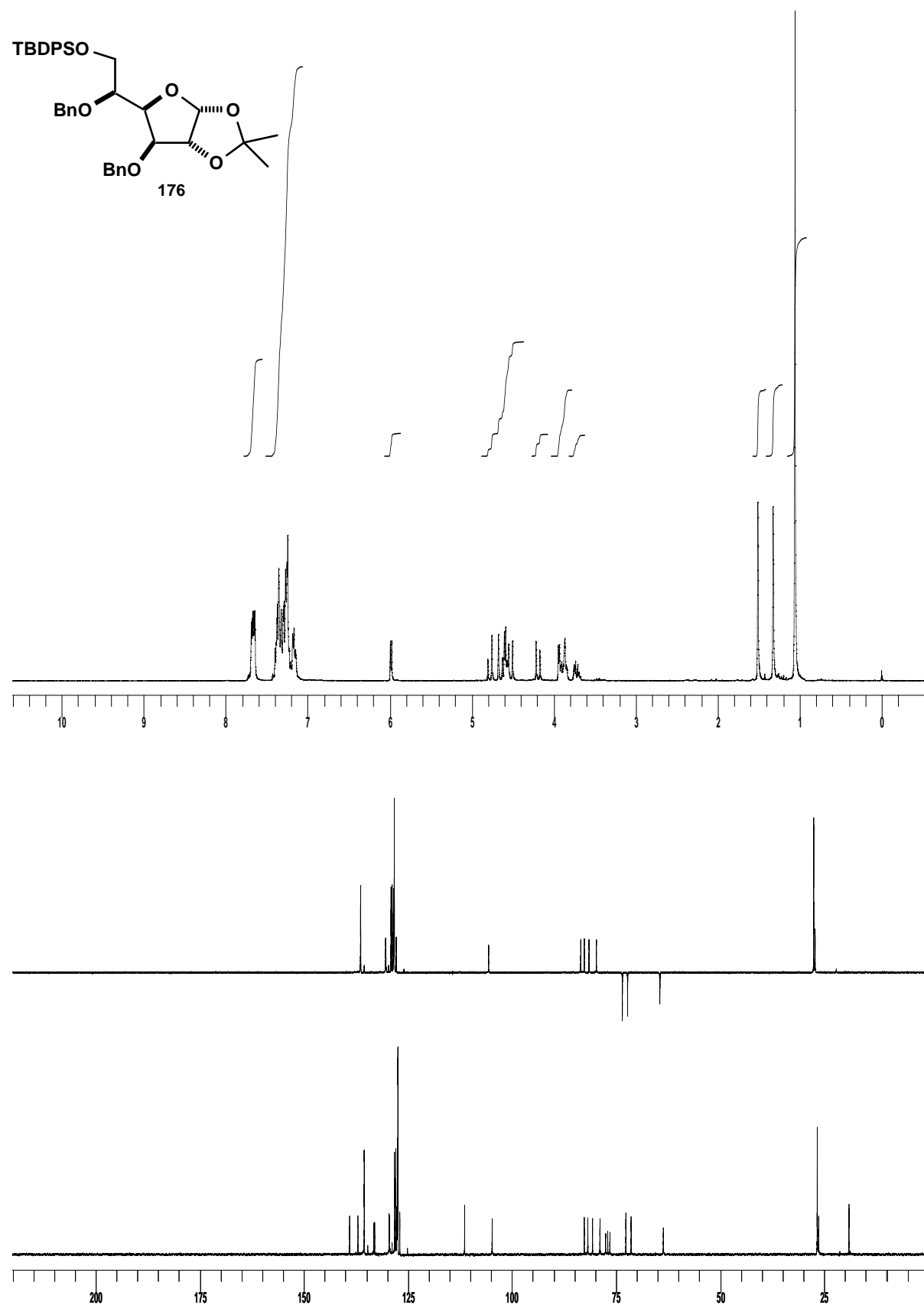
RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.05 (s, 9H, 3 x CH₃); 1.32 (s, 3H, CH₃); 1.47 (s, 3H, CH₃); 3.71 (dd, 1H, *J*_{6,5} = 4.2 Hz, *J*_{6,6'} = 10.9 Hz, H-6); 3.83-3.91 (m, 2H, H-5 + H-6'); 3.94 (d, 1H, *J*_{3,4} = 3.6 Hz, H-3); 4.19 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 4.52 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, CHPh); 4.56-4.60 (m, 2H, H-2 + H-4); 4.65 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 4.78 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, CHPh); 5.98 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.9 Hz, H-1); 7.14-7.40 (m, 17H, 17 x H-Ph); 7.64-7.69 (m, 3H, 3 x H-Ph).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 19.1 (C); 26.4 (CH₃); 26.7 (4 x CH₃); 63.7 (CH₂); 71.5 (CH₂); 72.7 (CH₂); 78.9 (CH); 80.7 (CH); 81.9 (CH); 82.7 (CH); 104.8 (CH); 111.6 (C); 127.1, 127.5, 127.5, 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.3, 129.5; 129.6, 135.6, 135.6 (20 x C_{Ar}H); 133.1 (C_{Ar}); 133.3 (C_{Ar}); 137.1 (C_{Ar}); 139.1 (C_{Ar}).

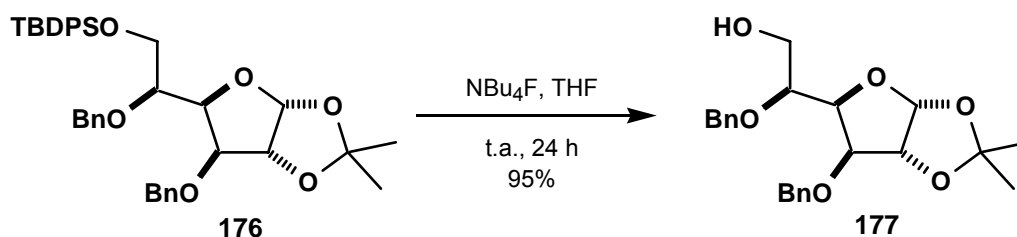
EM-IQ (m/z, %): 639 [(M+H)⁺, 5]; 638 [(M)⁺, 6]; 335 (35); 181 (19); 91 [(PhCH₂)⁺, 100].

[α]_D²²: -15,0° (c 3.00, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₃₉H₄₆O₆Si: C 73.32, H 7.26 encontrado C 73.62, H 7.38.



5.8.- Preparación de la 3,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idofuranosa (**177**).



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, seco y purgado, a una disolución de 5.85 g (9.19 mmol) del compuesto dibencilado **176** en 70 mL de THF seco se le añadieron 18.4 mL (18.38 mmol) de NBU₄F (solución 1M en THF). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 24 h observándose al cabo de este tiempo por ccfc (AcOEt/hexano 1:3) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (210 mL) y se lavó con H₂O (3x105 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3) aislándose 3.47 g (8.66 mmol, 95%) de la 3,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-β-L-idofuranosa (**177**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.33 (s, 3H, CH₃); 1.49 (s, 3H, CH₃); 2.06 (t, 1H, $J_{\text{OH},6} = J_{\text{OH},6'} = 6.2$ Hz, OH); 3.39-3.49 (m, 1H, H-6'); 3.63 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 3.6$ Hz, $J_{6,\text{OH}} = 6.2$ Hz, $J_{6,6'} = 11.9$ Hz, H-6); 3.87 (ddd, 1H, $J_{5,6} = 3.6$ Hz, $J_{5,6'} = 5.2$ Hz, $J_{5,4} = 8.3$ Hz, H-5); 3.93 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, H-3); 4.32 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.1$ Hz, $J_{4,5} = 8.3$ Hz, H-4); 4.44 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.59 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.63 (d, 1H, $J_{2,1} = 4.1$ Hz, H-2); 4.67 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.91 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 6.00 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.1$ Hz, H-1); 7.24-7.39 (m, 10H, 10 x H-Ph).

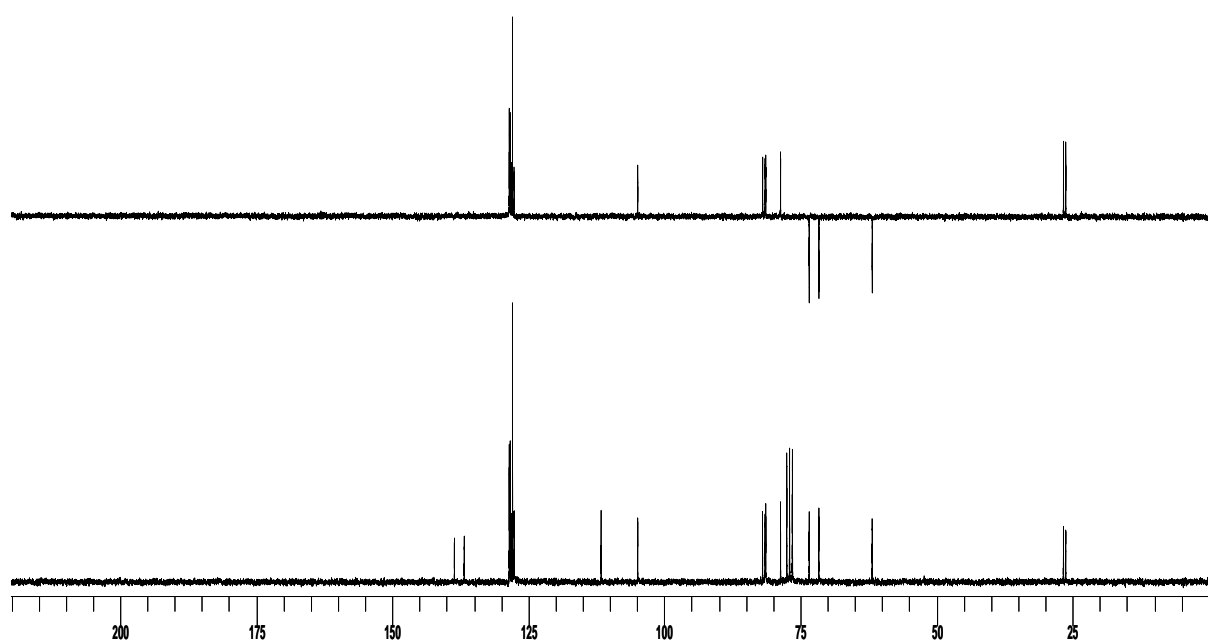
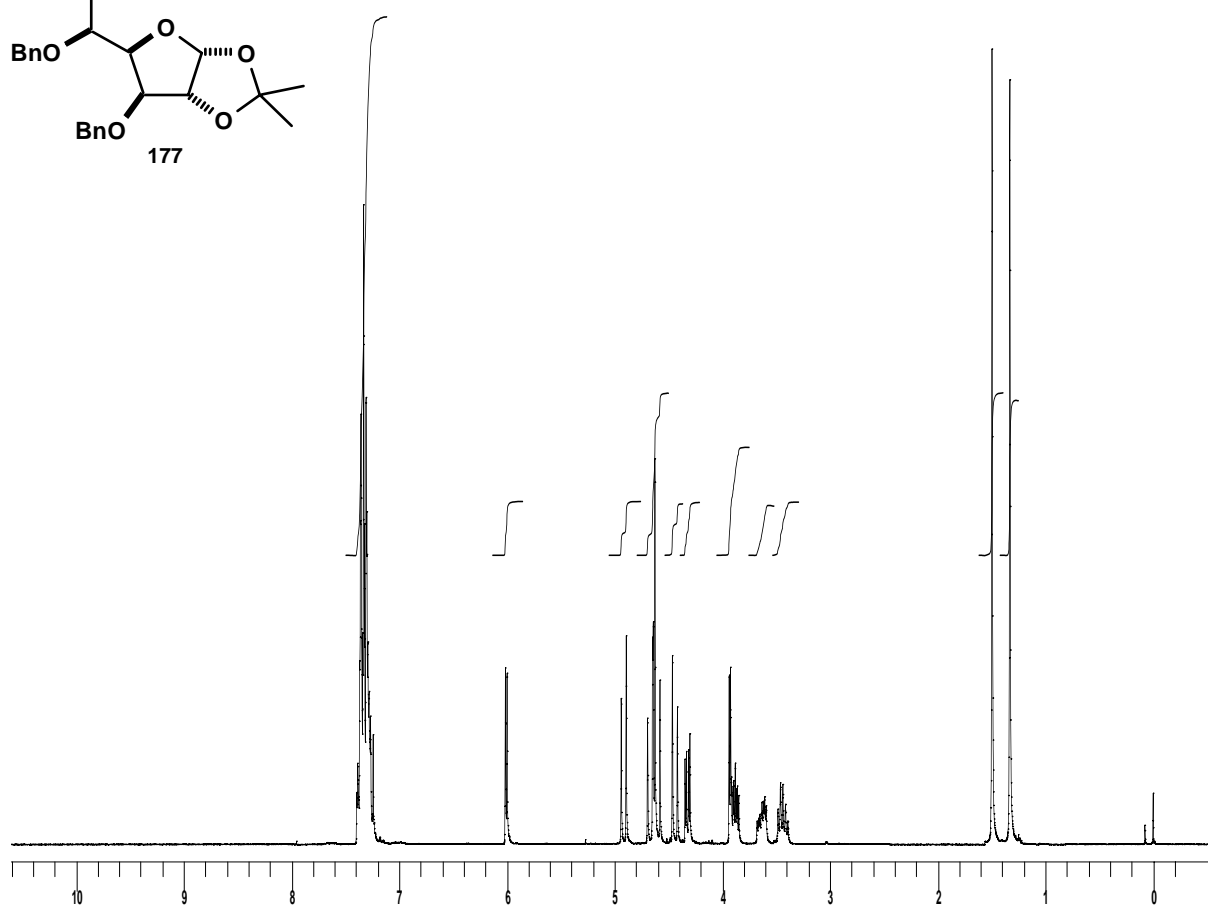
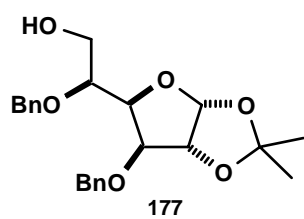
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 26.2 (CH₃); 26.6 (CH₃); 61.8 (CH₂); 71.6 (CH₂); 73.4 (CH₂); 78.6 (CH); 81.3 (CH); 81.5 (CH); 81.9 (CH); 104.8 (CH); 111.6 (C); 127.6 (C_{Ar}H); 127.9 (4 x C_{Ar}H); 128.1 (C_{Ar}H); 128.3 (2 x C_{Ar}H); 128.5 (2 x C_{Ar}H); 136.8 (C_{Ar}); 138.6 (C_{Ar}).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3474 (OH).

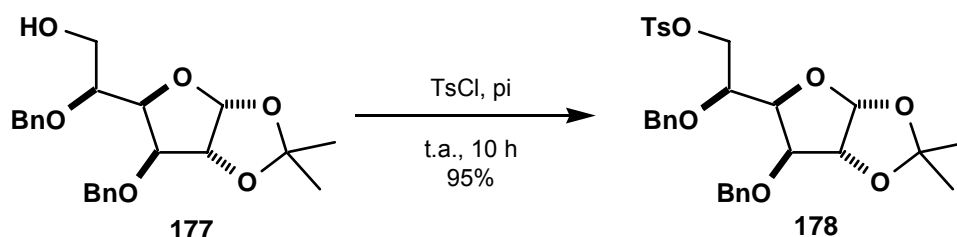
EM-IQ (m/z, %): 401 [(M+H)⁺, 100]; 400 [(M)⁺, 94]; 181 (32); 91 [(PhCH₂)⁺, 31].

[α]_D²²: -53.0° (c 2.3, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₂₃H₂₈O₆: C 68.98, H 7.05 encontrado C 68.67, H 7.20.



5.9.- Preparación de la 3,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-6-*O*-*p*-toluensulfonil-β-*L*-idofuranosa (**178**).



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, seco y purgado, a una disolución de 2.98 g (7.45 mmol) del compuesto **177** en 50 mL de piridina seca se le añadieron 6.0 g de tamices moleculares de 4Å activados y 2.84 g (14.90 mmol) de TsCl. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 10 h, al cabo de las cuales se observó por ccfc (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F superior. La mezcla de reacción se filtró a través de celita lavando con CH_2Cl_2 . A continuación, se eliminó el disolvente en el rotavapor. Se añadieron 280 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O (2x120 mL) y con disolución acuosa saturada de NaCl (2x120 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:4) aislándose 3.91 g (11.02 mmol, 95%) de la 3,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-6-*O*-*p*-toluensulfonil-β-*L*-idofuranosa (**178**) como un aceite amarillo que se cristalizó de una mezcla de AcOEt/hexano.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.30 (s, 3H, CH_3); 1.45 (s, 3H, CH_3); 2.38 (s, 3H, CH_3); 3.93-4.01 (m, 2H, H-6 + H-6'); 4.13-4.15 (m, 2H, H-3 + H-5); 4.28 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.6$ Hz, $J_{4,5} = 7.3$ Hz, H-4); 4.39 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh); 4.54 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHPh); 4.52-4.63 (m, 2H, H-2 + CHPh); 4.67 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh); 5.91 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1); 7.24-7.39 (m, 10H, 10 x H-Ph); 7.70 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-Ph); 7.90 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 21.3 (CH_3); 26.0 (CH_3); 26.5 (CH_3); 69.9 (CH_2); 71.3 (CH_2); 73.1 (CH_2); 75.8 (CH); 79.8 (CH); 81.6 (CH); 81.7 (CH); 104.6 (CH); 111.6 (C); 126.7; 127.2; 127.4; 127.5; 127.6; 127.7; 127.9; 128.2; 129.5; 130.0 (14 x C_{ArH}); 132.3 (C_{Ar}); 136.6 (C_{Ar}); 137.9 (C_{Ar}); 144.5 (C_{Ar}).

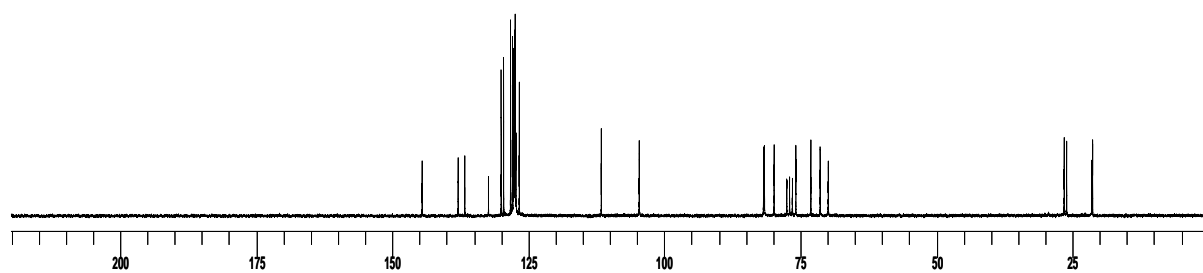
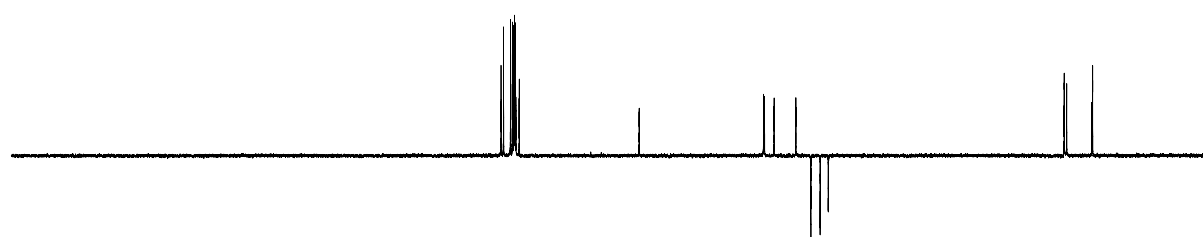
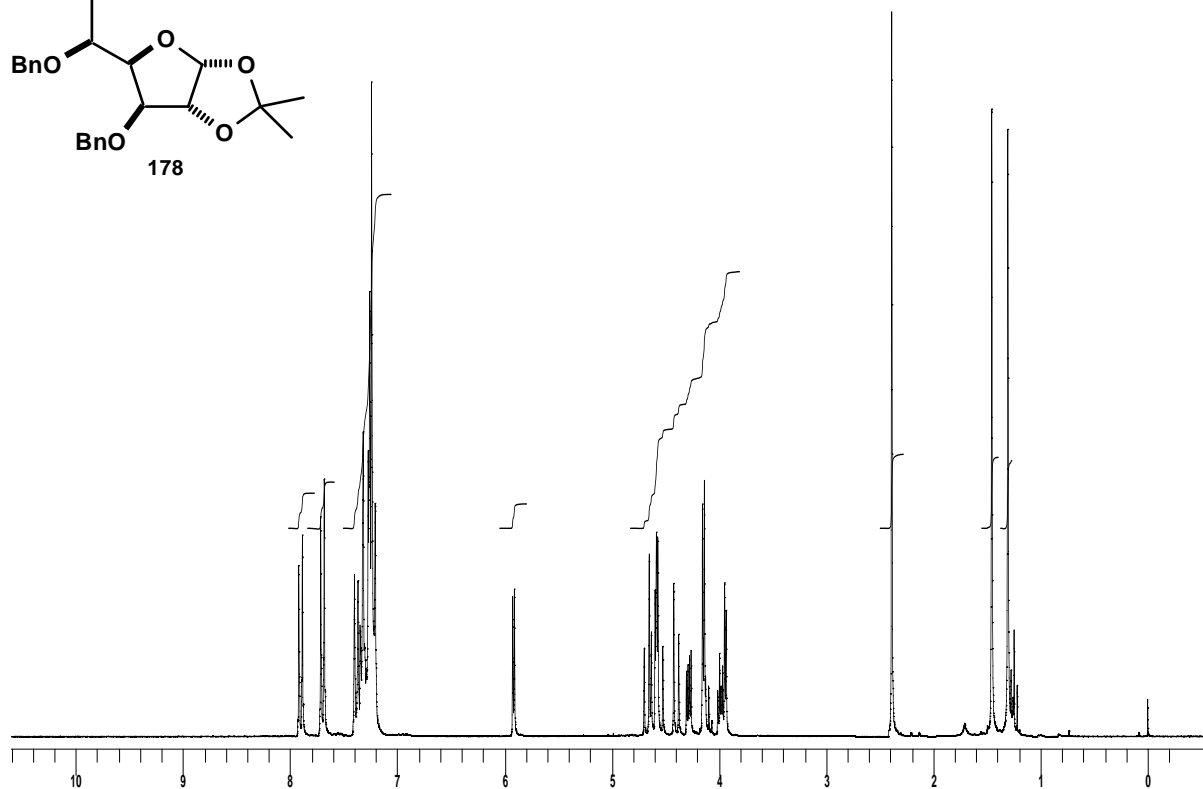
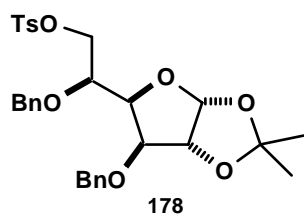
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1362 (SO_2).

EM-IQ (m/z, %): 555 [(M+H) $^+$, 7]; 554 [(M) $^+$, 10]; 553 [(M-H) $^+$, 24]; 325 (68); 235 (60); 181 (82); 179 (39); 91 [(PhCH $_2$) $^+$, 100].

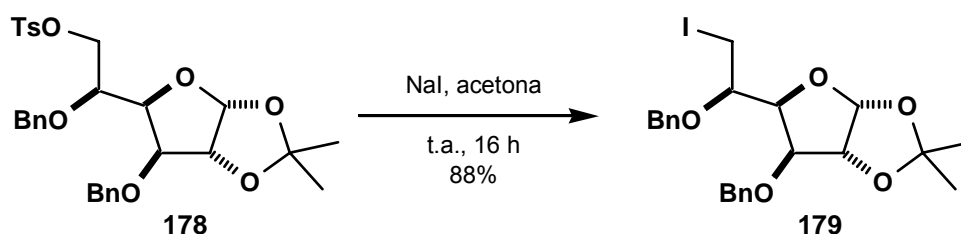
$[\alpha]_D^{23}$: -23.9° (c 1.1, CHCl_3).

p.f.: 102-104 °C (AcOEt/hexano).

Análisis elemental: calculado para $C_{30}H_{34}O_8S$: C 64.96, H 6.18, S 5.78 encontrado C 64.90, H 6.21, S 5.51.



5.10.- Preparación de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-yodo-β-*L*-idofuranosa (**179**).



En un matraz de 1 L, provisto de refrigerante y tubo de CaCl_2 , a una disolución de 5.38 g (9.70 mmol) de la idofuranosa **178** en 360 mL de acetona se le añadieron 29.0 g (194.14 mmol) de NaI y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h, a partir de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F superior. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celita lavando con Et_2O y el filtrado se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo sólido obtenido se disolvió en 540 mL de Et_2O y se lavó con H_2O (540 mL). La fase acuosa se extrajo con Et_2O (2x220 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (540 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:9), aislándose 4.37 g (8.56 mmol, 88%) de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-yodo-β-*L*-idofuranosa (**179**) como un aceite amarillo que se cristalizó de una mezcla de Et_2O /hexano.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.49 (s, 3H, CH_3); 3.07-3.10 (m, 2H, H-6 + H-6'); 3.71 (ddd, 1H, $J_{5,6} = 3.6$ Hz, $J_{5,6'} = 6.2$ Hz, $J_{5,4} = 7.2$ Hz, H-5); 3.95 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.6$ Hz, H-3); 4.27 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.6$ Hz, $J_{4,5} = 7.2$ Hz, H-4); 4.30 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.63-4.65 (m, 2H, H-2 + CHPh); 4.71 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh); 4.82 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh); 5.99 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.1$ Hz, H-1); 7.24-7.44 (m, 10H, 10 x H-Ph).

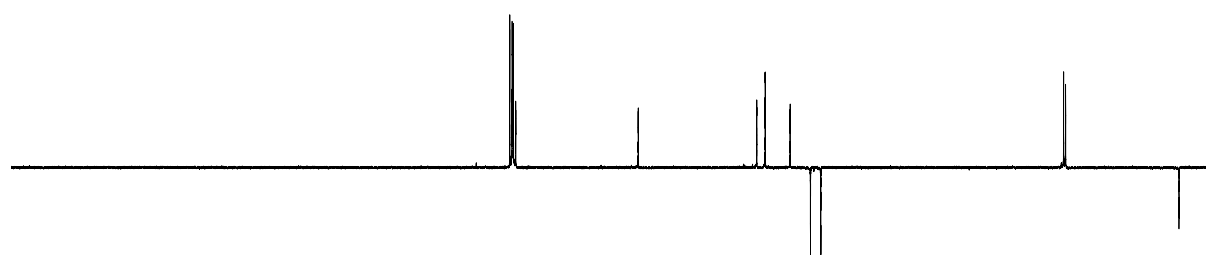
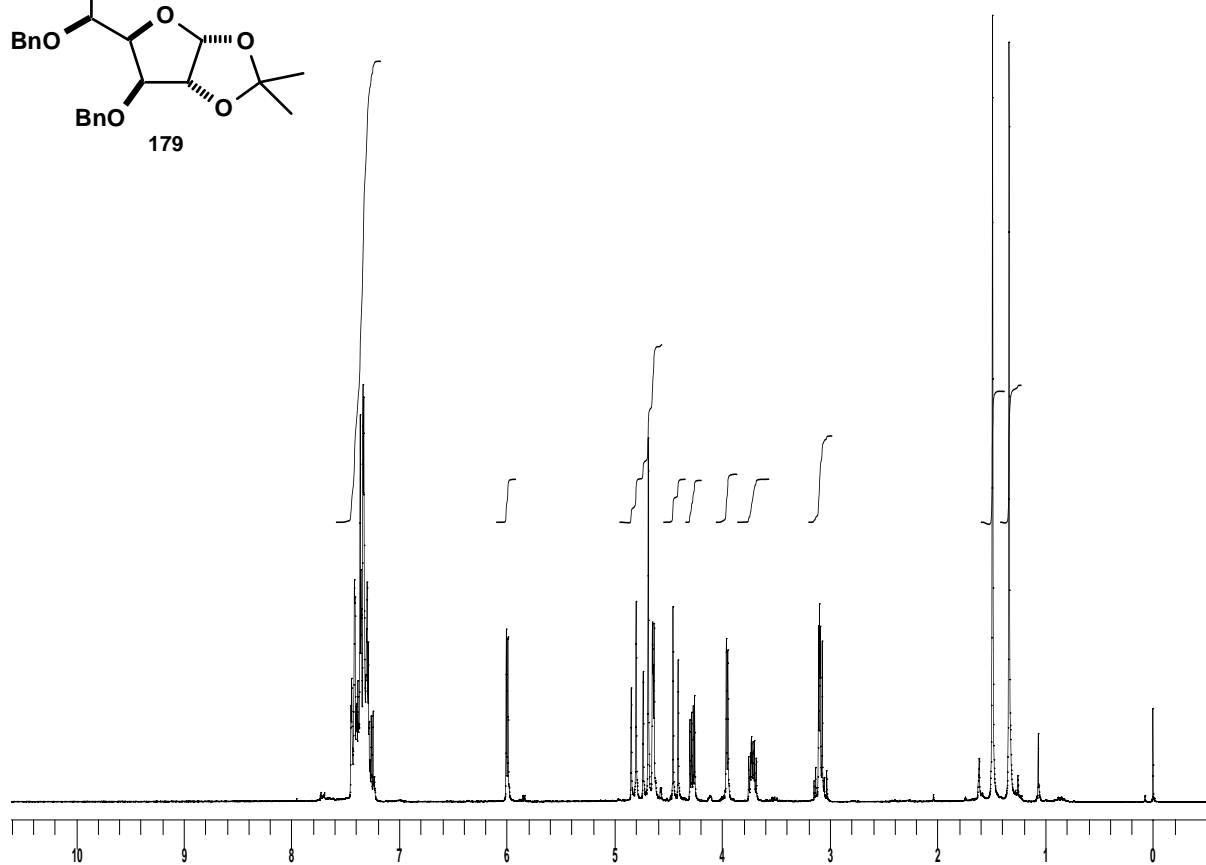
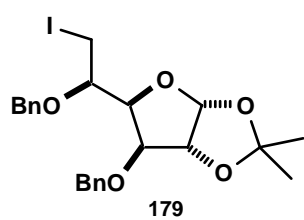
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 5.4 (CH_2); 26.2 (CH_3); 26.6 (CH_3); 71.2 (CH_2); 73.1 (CH_2); 76.9 (CH); 81.5 (2 x CH); 83.0 (CH); 104.8 (CH); 111.6 (C); 127.3 (C_{ArH}); 127.7 (2 x C_{ArH}); 127.9 (2 x C_{ArH}); 127.9 (2 x C_{ArH}); 128.0 (C_{ArH}); 128.4 (2 x C_{ArH}); 136.4 (C_{Ar}); 138.08 (C_{Ar}).

EM-IQ (m/z, %): 383 [$(\text{M-I})^+$, 14]; 181 (100); 127 [$(\text{I})^+$, 27]; 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 81].

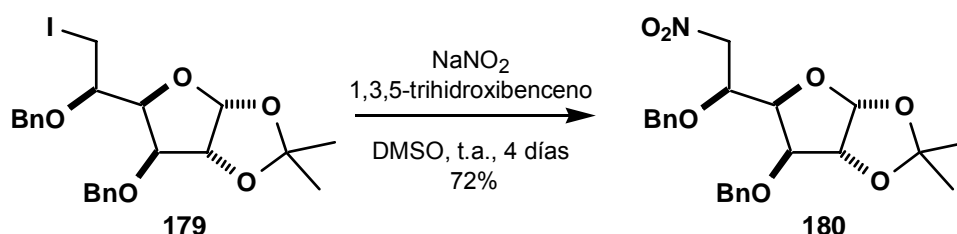
$[\alpha]_D^{22}$: -38.4° (c 1.0, CHCl_3).

p.f.: 80-82 °C (Et_2O /hexano).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IO}_5$: C 54.13, H 5.33 encontrado C 54.07, H 5.59.



5.11.- Preparación de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- β -L-idofuranosa (**180**).



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, seco y purgado, a una disolución de 2.50 g (4.91 mmol) del yodocompuesto **179** en 28 mL de DMSO seco se le añadieron 0.680 g (9.82 mmol) de NaNO_2 y 1.51 g (9.33 mmol) de 1,3,5-trihidroxibenceno. La mezcla de reacción se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 4 día, al cabo de los cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F ligeramente inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 100 mL de AcOEt y se lavó con 100 mL de H_2O . La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:8), aislándose 1.51 g (3.51 mmol, 72%) de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- β -L-idofuranosa (**180**) como un sólido amarillo que se cristalizó de una mezcla de Et_2O /hexano.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.37 (s, 3H, CH_3); 1.50 (s, 3H, CH_3); 3.95 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.6$ Hz, H-3); 4.21-4.29 (m, 2H, H-4 + H-5); 4.47-4.65 (m, 3H, H-6 + H-6' + CHPh); 4.67 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 4.68 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh); 4.74 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.82 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh); 6.02 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 7.33-7.39 (m, 10H, 10 x HPh).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 26.1 (CH_3); 26.6 (CH_3); 71.5 (CH_2); 74.1 (CH_2); 75.1 (CH); 76.0 (CH_2); 79.8 (CH); 81.2 (CH); 81.5 (CH); 104.9 (CH); 111.9 (C); 127.8 (C_{ArH}); 127.9 (2 x C_{ArH}); 128.1 (2 x C_{ArH}); 128.2 (2 x C_{ArH}); 128.3 (C_{ArH}); 128.6 (2 x C_{ArH}); 136.3 (C_{Ar}); 137.5 (C_{Ar}).

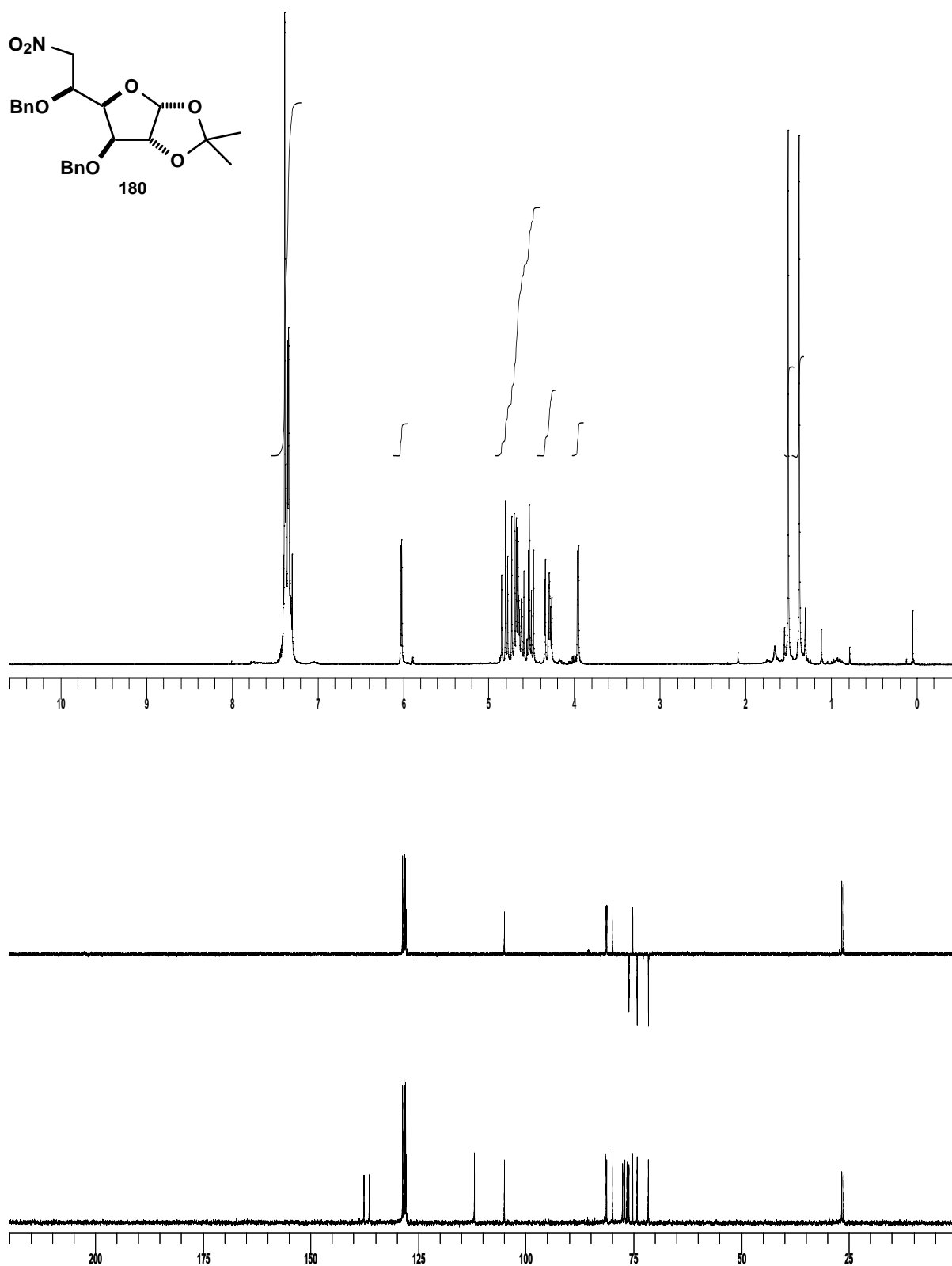
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1557, 1376 (NO_2).

EM-IQ (m/z , %): 430 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 1]; 429 [$(\text{M})^+$, 3]; 428 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 13]; 181 (34); 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 100].

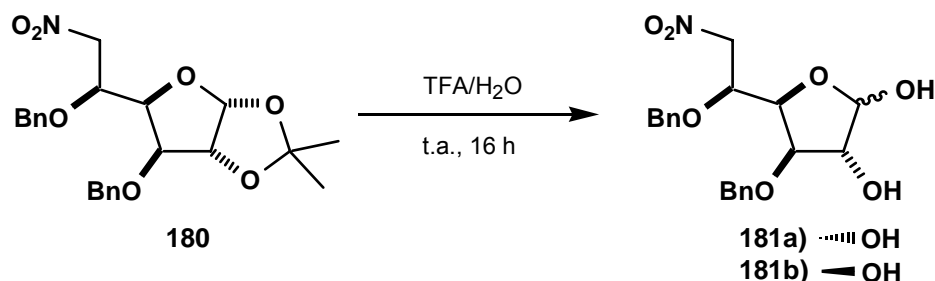
$[\alpha]_D^{22}$: -51.0° (c 1.0, CHCl_3).

p.f.: 69-70 °C (Et_2O /hexano).

Análisis elemental: calculado para $C_{23}H_{27}NO_7$: C 64.32, H 6.34, N 3.26 encontrado C 64.02, H 6.49, N 3.21.

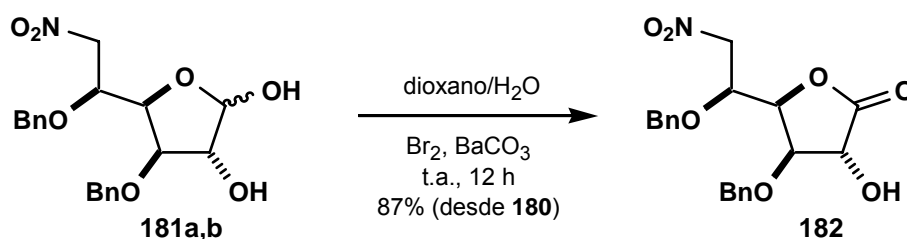


5.12.- Preparación de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- β -L-idofuranosa (**181a**) y de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- α -L-idofuranosa (**181b**).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 0.790 g (1.84 mmol) del nitrocompuesto **180** en 32.8 mL de una mezcla 1:1 de TFA/H₂O. La disolución resultante se agitó a t.a. durante 16 h, al cabo de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de dos compuestos de R_F inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, coevaporando con tolueno (3x16 mL) para eliminar las trazas de ácido, para dar el crudo de una mezcla de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- β -L-idofuranosa (**181a**) y de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- α -L-idofuranosa (**181b**), como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente reacción sin ningún tipo de purificación adicional.

5.13.- Preparación de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-L-idono-1,4-lactona (**182**).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, protegido de la luz, se disolvió la mezcla de lactoles **181a,b** obtenidos en la etapa anterior, en 36 mL de una mezcla 2:1 dioxano/H₂O, y a esta disolución se le añadieron 0.400 g (2.02 mmol) de BaCO₃ y 0.240 mL (4.59 mmol) de Br₂. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 12 h, a partir de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F superior. A continuación, se añadieron 90 mL de disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico y se extrajo con AcOEt (3x60 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1), aislándose 0.617 g (1.59 mmol, 87% desde **180**) de la 3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-L-idono-1,4-lactona (**182**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 3.06 (*s*_{ancho}, 1H, OH); 4.39-4.71 (m, 9H); 4.87 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, CHPh); 7.15-7.39 (m, 10H, 10 x H-Ph).

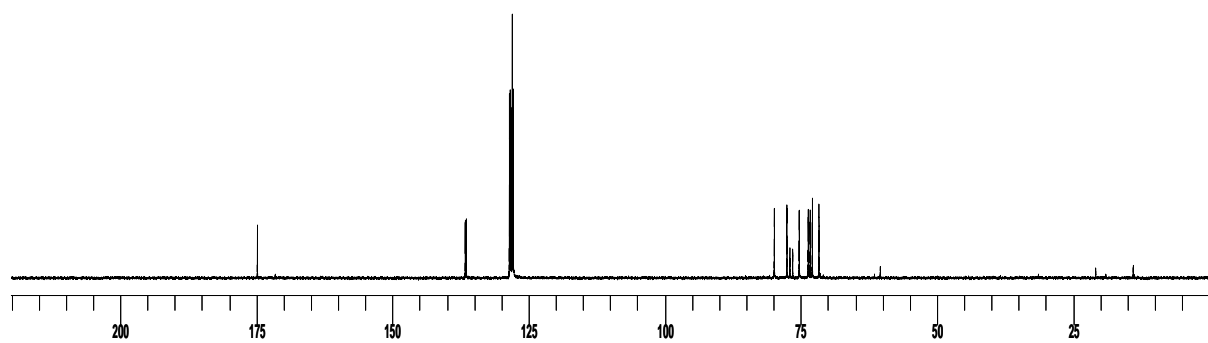
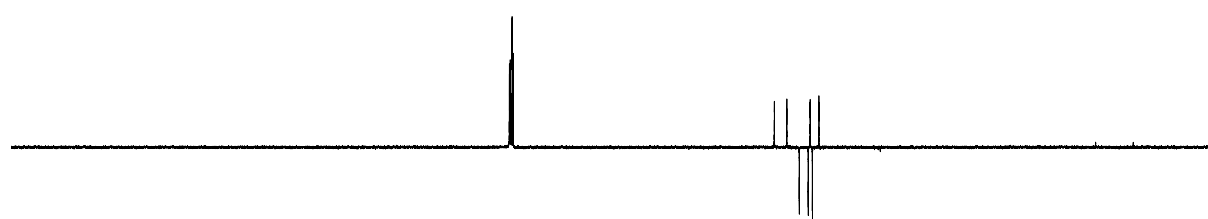
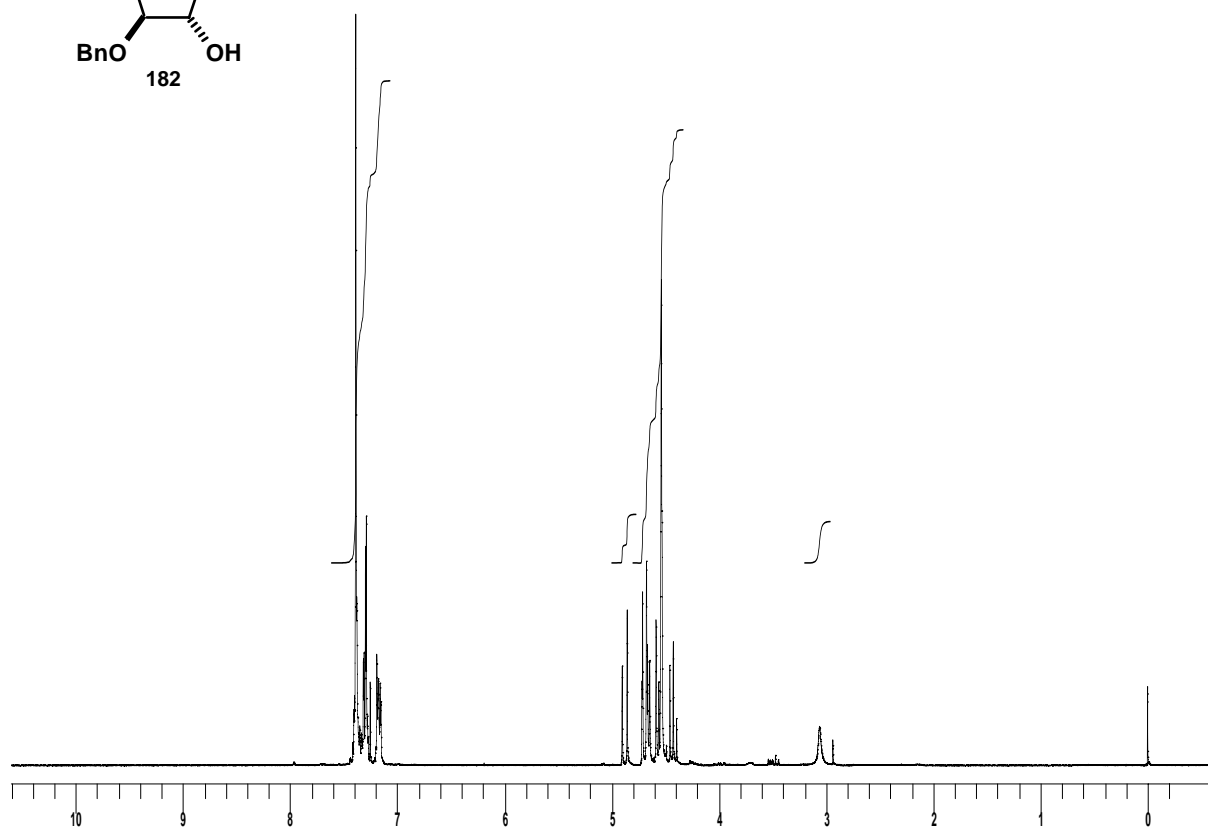
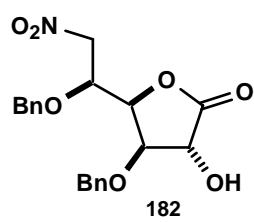
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 71.6 (CH); 72.8 (CH₂); 73.2 (CH); 73.6 (CH₂); 75.3 (CH₂), 77.5 (CH); 79.9 (CH); 127.8 (2 x C_{Ar}H); 128.0 (3 x C_{Ar}H); 128.2 (C_{Ar}H); 128.3 (2 x C_{Ar}H); 128.5 (2 x C_{Ar}H); 136.4 (C_{Ar}); 136.6 (C_{Ar}); 174.8 (CO).

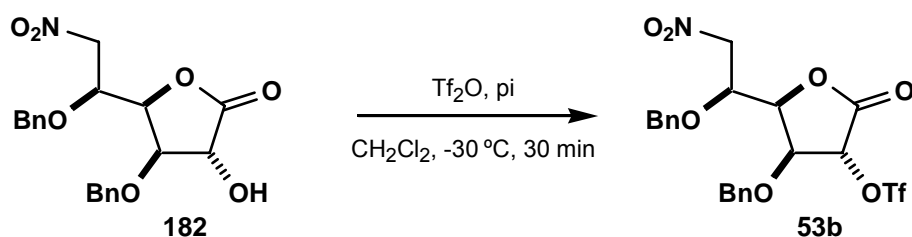
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3454 (OH); 1793 (CO); 1555, 1381 (NO₂).

EM-IQ (m/z, %): 388 [(M+H)⁺, 19]; 387 [(M)⁺, 5]; 386 [(M-H)⁺, 22]; 296 (32); 181 (95); 91 [(PhCH₂)⁺, 100].

[α]_D²⁴: +56.6° (c 1.0, CHCl₃).

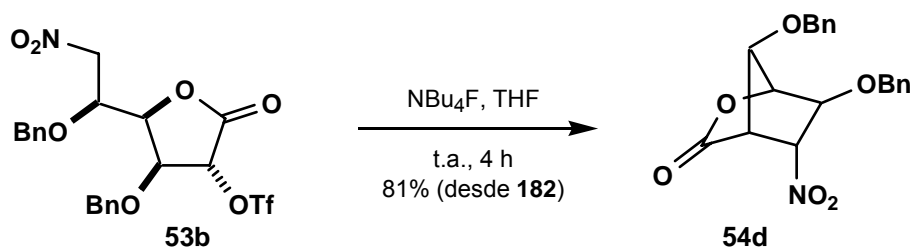
Análisis elemental: calculado para C₂₀H₂₁NO₇: C 62.01, H 5.46, N 3.62 encontrado C 61.65, H 5.53, N 3.42.





233

5.15.- Preparación de la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**54d**).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, seco y purgado, se disolvió el triflato **53b**, obtenido en la reacción anterior, en 11 mL de THF seco y a continuación se le añadieron 1.20 mL (1.20 mmol) de NBU₄F (disolución 1M en THF), agitándose la mezcla resultante a t.a. durante 4 h. Al cabo de este tiempo se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 60 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (3x30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 0.330 g (0.89 mmol, 81% desde **182**) de la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**54d**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 3.36-3.40 (m, 1H, H-4); 4.27-4.29 (m, 1H, H-7); 4.49 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, CHPh); 4.48-4.50 (m, 1H, H-6); 4.64 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, CHPh); 4.67 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, CHPh); 4.70-4.72 (m, 1H, H-1); 4.76 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, CHPh); 5.42-5.45 (m, 1H, H-5); 7.24-7.34 (m, 10H, 10 x H-Ph).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 49.6 (CH); 71.9 (CH₂); 73.1 (CH₂); 78.7 (CH); 81.3 (CH), 82.1 (CH); 87.4 (CH); 127.8 (2 x C_{Ar}H); 127.9 (2 x C_{Ar}H); 128.2 (C_{Ar}H); 128.2 (C_{Ar}H); 128.4 (2 x C_{Ar}H); 128.4 (2 x C_{Ar}H); 135.8 (C_{Ar}); 136.2 (C_{Ar}); 168.1 (CO).

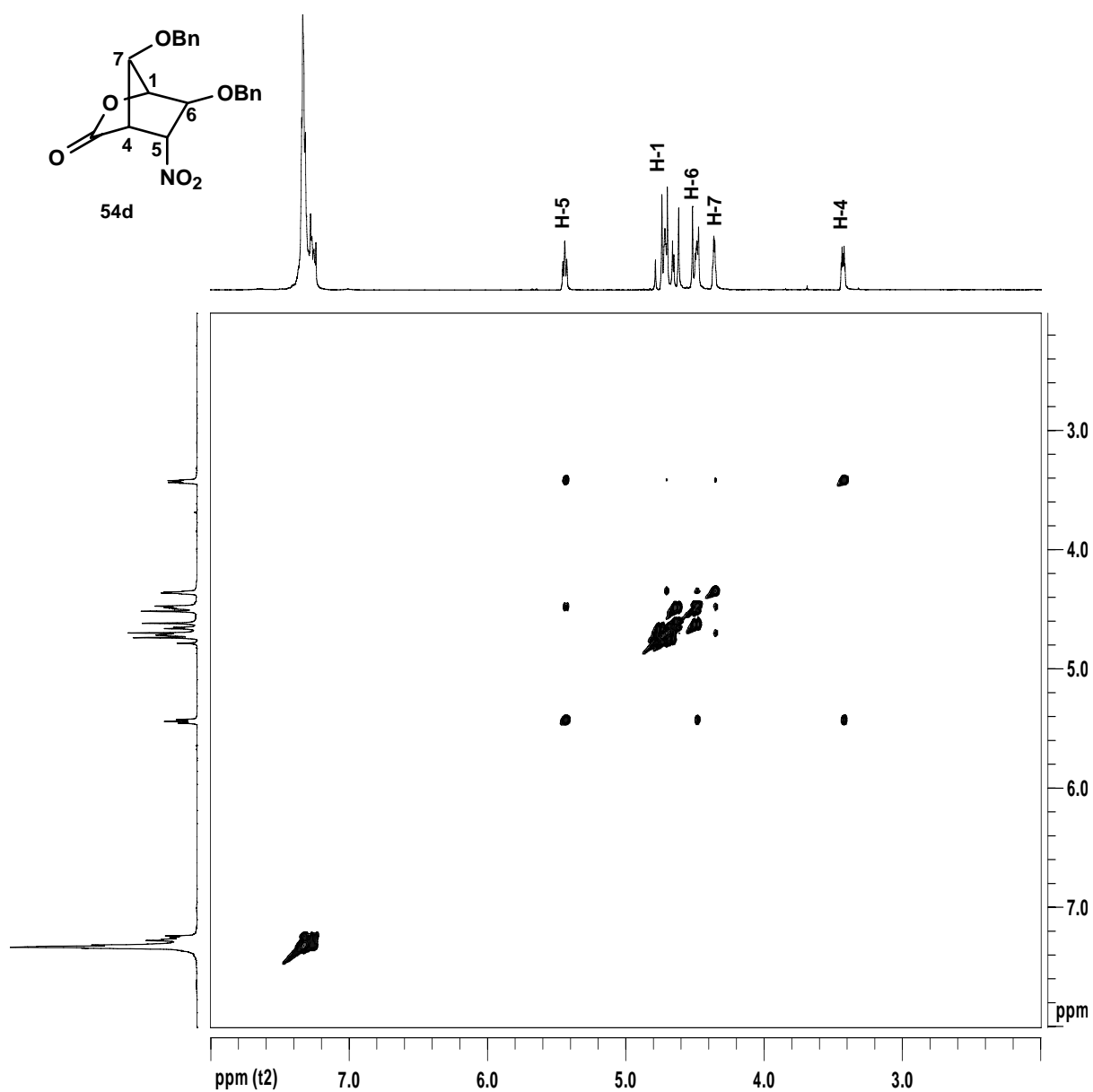
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 1811 (CO); 1554, 1363 (NO₂).

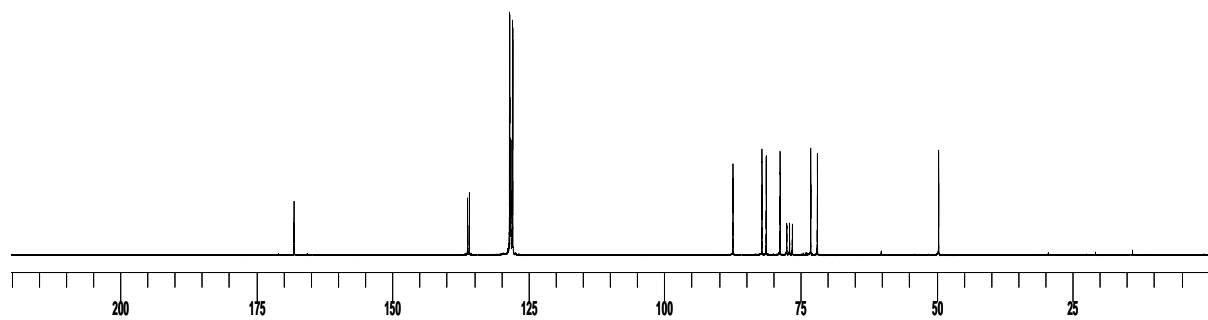
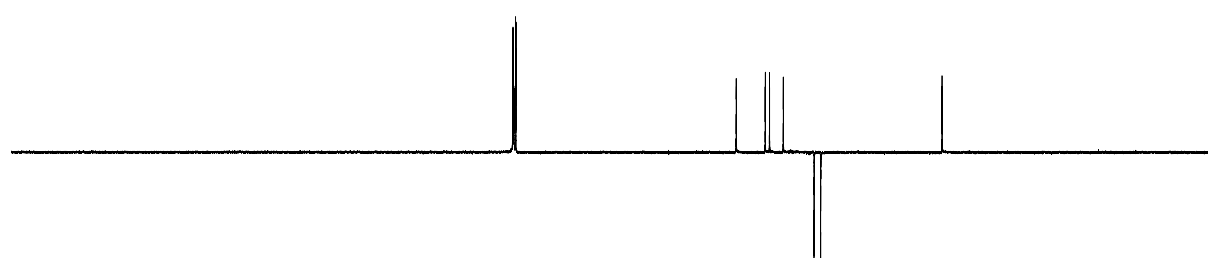
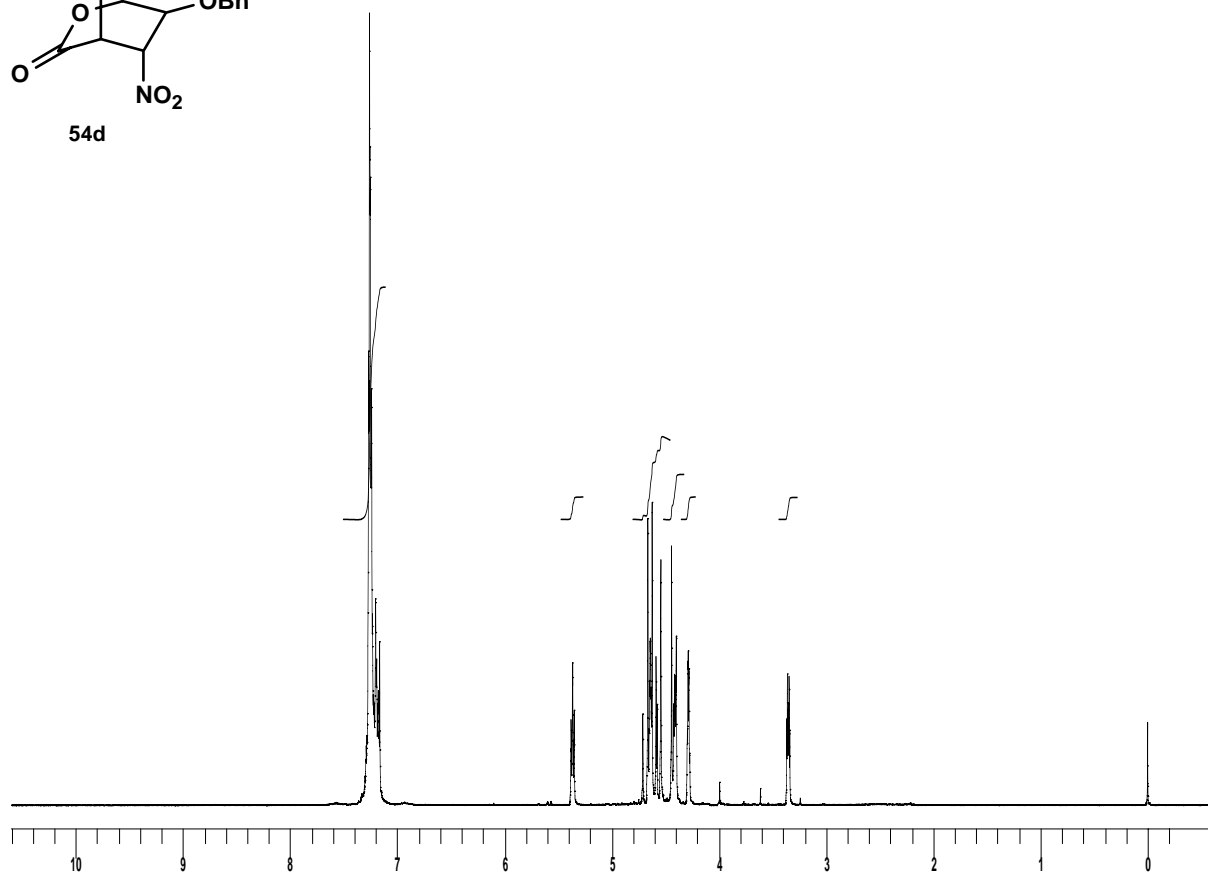
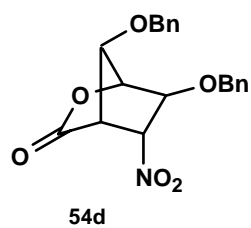
EM-IQ (m/z, %): 370 [(M+H)⁺, 6]; 369 [(M)⁺, 2]; 368 [(M-H)⁺, 8]; 181 (66); 91 [(PhCH₂)⁺, 100].

[α]_D²³: -2.0° (c 0.9, CHCl₃).

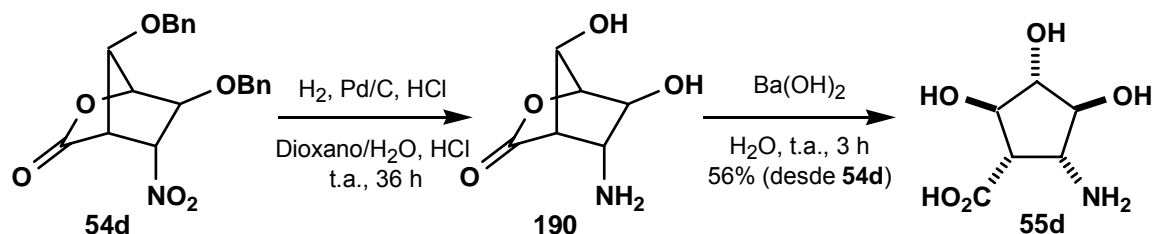
Análisis elemental: calculado para C₂₀H₁₉NO₆: C 65.03, H 5.18, N 3.79; encontrado C 64.62, H 5.42, N 3.70.

COSY





5.16.- Preparación del ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxílico (**55d**).



En un matraz de fondo de 10 mL, a una disolución desoxigenada de 34 mg (0.09 mmol) del biciclo **54d** en 1.5 mL de una mezcla 2:1 dioxano/H₂O, se le añadieron 34 mg (10% en peso de Pd) de Pd sobre carbón activo del 10% y una gota de HCl. La mezcla resultante se agitó a t.a bajo atmósfera de H₂ (P = 1 atm) durante 36 h, al cabo de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la disolución filtrada se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo resultante se disolvió en 3 mL de una disolución acuosa 0.1N de Ba(OH)₂ que se agitó a t.a. durante 3 h, a partir de las cuales, se acidificó a pH=1 con una resina ácida (Amberlita IR-120), continuando con la agitación a t.a. durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a vacío, lavando la resina con agua hasta que el filtrado permaneció incoloro por adición de nitrato de plata. Esta resina se agitó, a continuación, con 6 mL de una disolución acuosa 1N de amoníaco durante 1 h, a partir de la cual, se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor, aislándose 9 mg (0.05 mmol, 56%) del ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxílico (**55d**) como un sólido amorfo de color blanco.

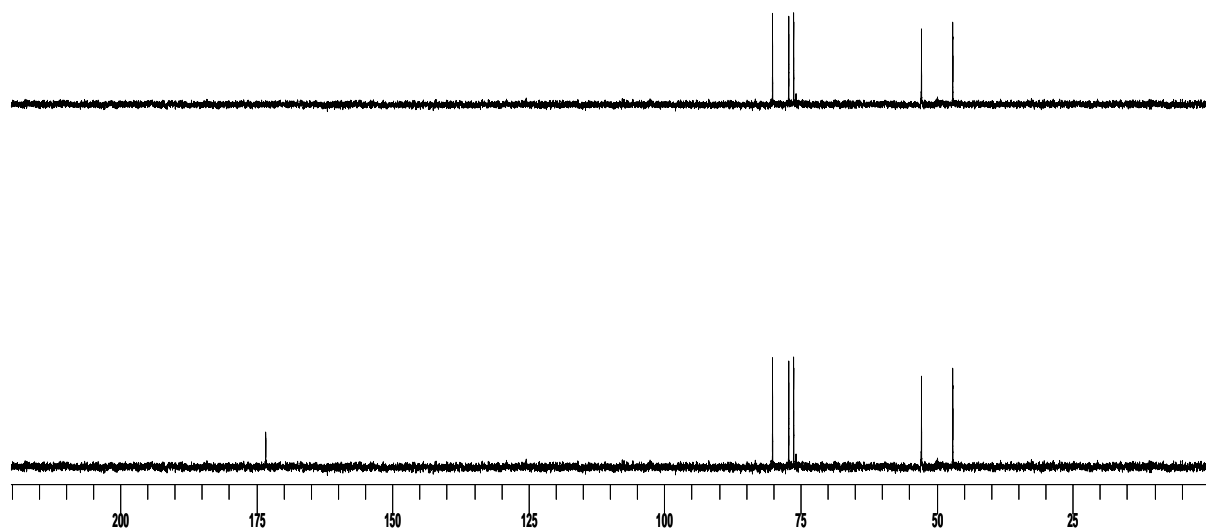
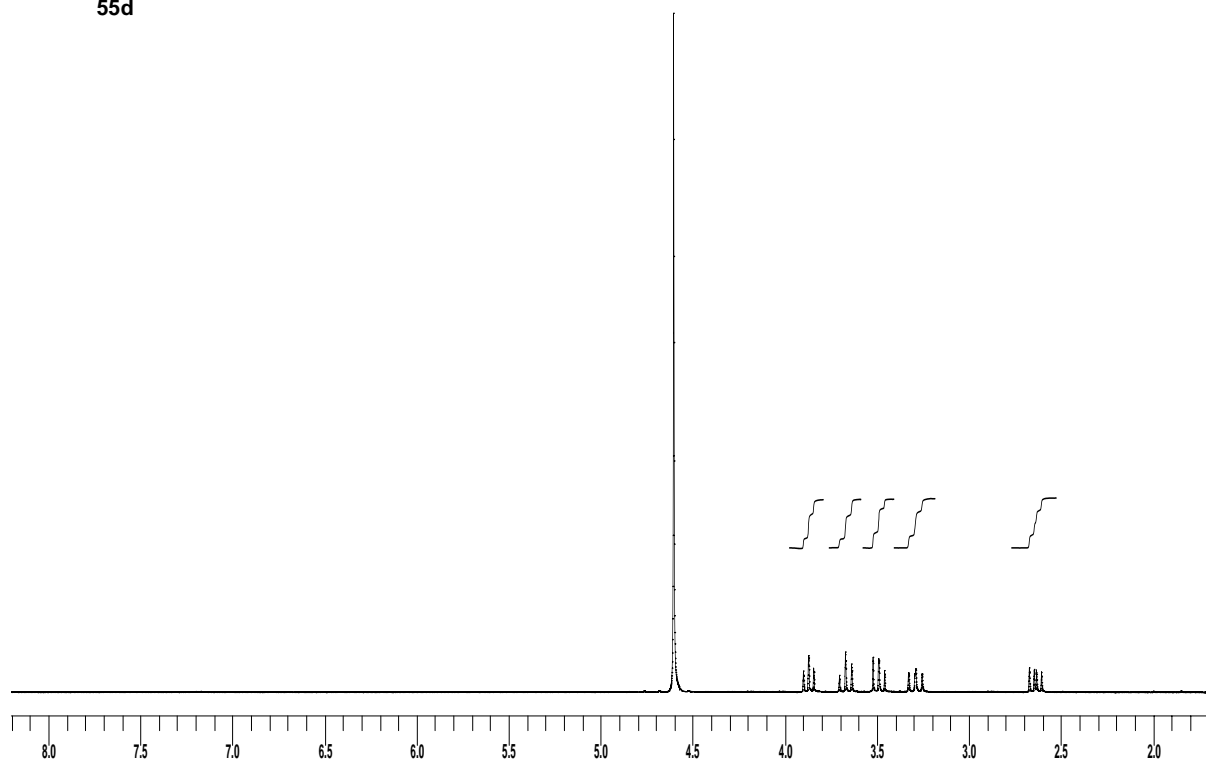
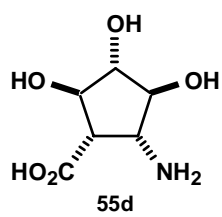
RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, ppm): 2.64 (dd, 1H, $J_{1,2} = 6.7$ Hz, $J_{1,5} = 9.9$ Hz, H-1); 3.29 (dd, 1H, $J_{5,4} = 8.4$ Hz, $J_{5,1} = 9.9$ Hz, H-5); 3.49 (dd, 1H, $J_{3,2} = 7.3$ Hz, $J_{3,4} = 8.2$ Hz, H-3); 3.67 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8.2$ Hz, $J_{4,5} = 8.4$ Hz, H-4); 3.87 (dd, 1H, $J_{2,1} = 6.7$ Hz, $J_{2,3} = 7.3$ Hz, H-2).

RMN-¹³C (D₂O, 62.5 MHz, ppm): 47.0 (CH); 52.7 (CH); 76.2 (CH); 77.1 (CH); 80.1 (CH); 173.2 (CO).

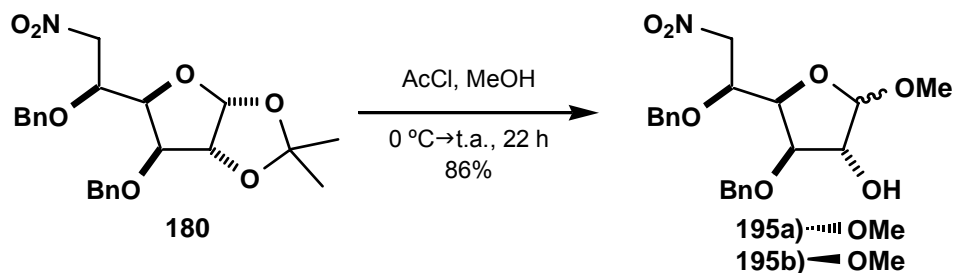
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 1816 (CO).

HRMS (FAB⁺) calculado para C₆H₁₁NO₅ (M+H)⁺: 178.0715. Encontrada: 178.0707. Δm=8x10⁻⁴.

[α]_D²³: -27.8° (c 0.3, H₂O).



5.17.- Preparación del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- β -L-idofuranósido (**195a**) y del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- α -L-idofuranósido (**195b**).

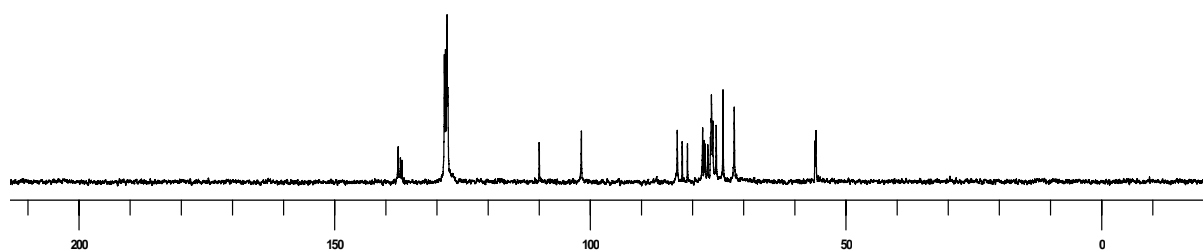
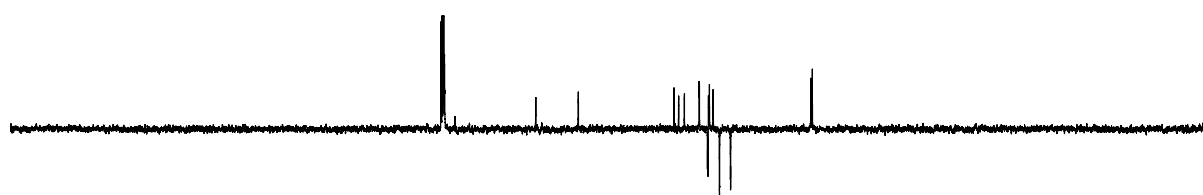
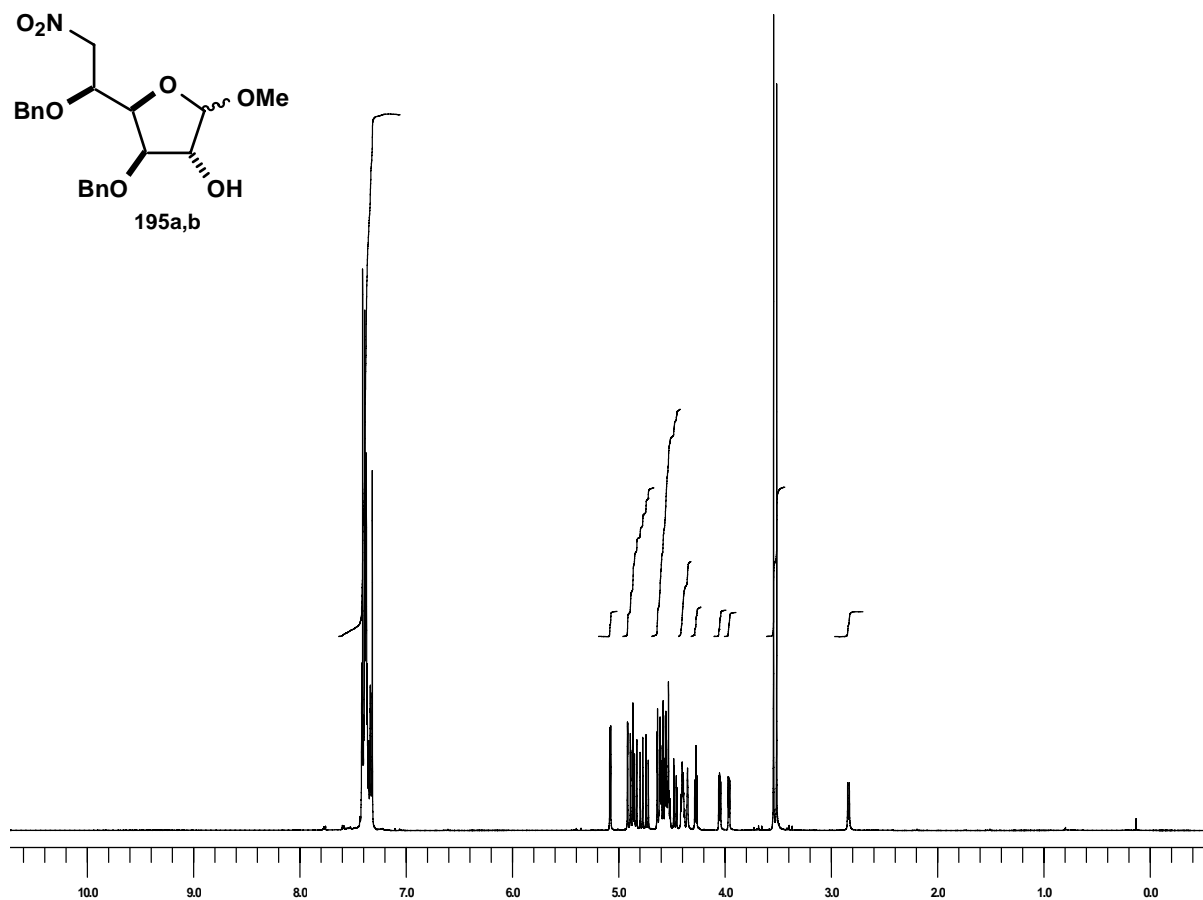
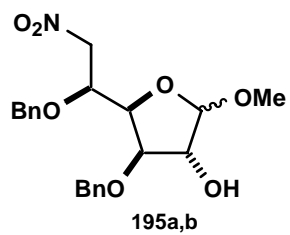


En un matraz de fondo redondo de 50 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.100 g (0.23 mmol) del nitroderivado **180** en 3.5 mL de MeOH seco, enfriada a 0 °C, se le añadieron 0.100 mL (1.40 mmol) de AcCl continuando con la agitación, bajo atmósfera de argón, durante 22 h, dejando que la mezcla alcance la t.a.. Al cabo de este tiempo observamos por ccf (AcOEt/hexano 1:2) la desaparición del producto de partida y la formación de dos nuevos compuestos de R_F inferior. La mezcla de reacción se neutralizó con Na_2CO_3 , se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con 10 mL de H_2O . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2), aislándose 0.081 g (0.22 mmol, 86%) de una mezcla (1.1:1.0) del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- β -L-idofuranósido (**195a**) y del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- α -L-idofuranósido (**195b**), como un aceite amarillo.

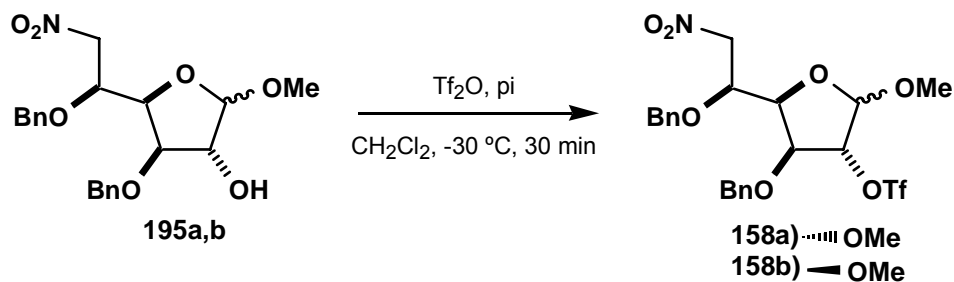
RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 2.77 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, OH_a); 3.45 (s, 3H, OCH_{3b}); 3.48 (s, 3H, OCH_{3a}); 3.90 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H-3_b); 3.99 (dd, 1H, $J_{3,2} = 4.1$ Hz, $J_{3,4} = 5.7$ Hz, H-3_a); 4.21 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 5.5$ Hz, H-4_a); 4.29-4.33 (m, 3H, H-4_b + H-5_a + H-5_b); 4.41 (dd, 1H, $J_{6,5} = 2.9$ Hz, $J_{6,6'} = 11.9$ Hz, H-6_a); 4.45-4.58 (m, 8H, H-6'_a + H-6_b + H-6'_b + H-2_a + H-2_b + 3 x CHPh); 4.68 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz CHPh); 4.73 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz CHPh); 4.78 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz CHPh); 4.80 (s_{ancho} , 1H, H-1_b); 4.88-4.92 (m, 2H, CH_2Ph); 5.02 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.6$ Hz, H-1_a), 7.26-7.37 (m, 20H, 20 x H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 55.8 (OCH_{3a}); 55.8 (OCH_{3b}); 71.7 (CH_{2a}); 71.8 (CH_{2b}); 73.9 (CH_{2a}); 74.0 (CH_{2b}); 75.2 (CH_b); 75.9 (CH_a); 76.1 (CH_b); 76.2 (CH_{2a}); 76.3 (CH_{2b}); 77.8 (CH_a); 77.9

(CH_b); 80.8 (CH_a); 81.9 (CH_b); 82.8 (CH_a); 101.6 (CH_a); 109.9 (CH_b); 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4 (20 x C_{Ar}H); 136.8, 137.1, 137.5 (4 x C_{Ar}).

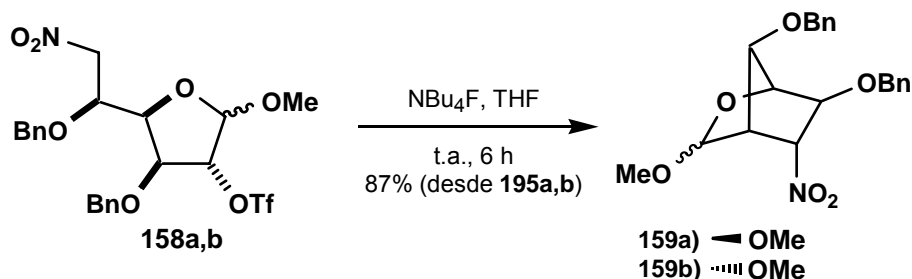


5.18.- Preparación del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (**158a**) y metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-α-L-idofuranósido (**158b**).



En un matraz de 25 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.445 g (1.10 mmol) de los furanósidos **195a,b** en 11 mL de CH₂Cl₂ seco se le adicionaron 0.270 mL (3.30 mmol) de piridina seca. A la mezcla resultante, enfriada a -30 °C en un baño de CO₂/acetona, se le adicionaron 0.240 mL (1.40 mmol) de Tf₂O, continuando con la agitación a -30 °C durante 30 min, a partir de los cuales, se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:2) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F superior. Se eliminó el disolvente en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 65 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con 32 mL HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x40 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo el crudo de la mezcla del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (**158a**) y del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-α-L-idofuranósido (**158b**), como un aceite amarillo que se utilizó directamente sin purificación adicional.

5.19.- Preparación del (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (159a) y del (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (159b).

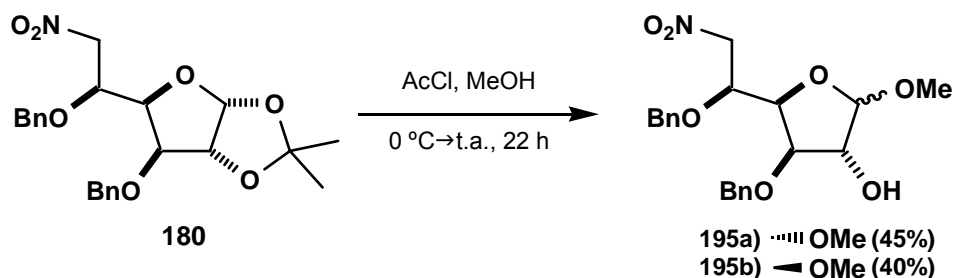


En un matraz de fondo redondo de 50 mL, seco y purgado, a una disolución de los triflatos **158a,b**, obtenidos en la reacción anterior, en 11 mL de THF seco, se le añadieron 1.20 mL (1.20 mmol) de NBU₄F (disolución 1M en THF), agitándose la mezcla resultante a t.a. durante 6 h al cabo de las cuales se observó por ccfc (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en dos compuestos de R_F uno superior y otro inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 65 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (3x35 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:4), aislándose 0.220 g (0.57 mmol, 52% desde **158a,b**) de (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**159a**) y 0.150 g (0.38 mmol, 35% desde **158a,b**) de (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**159b**).

Datos espectroscópicos de **159a**: pág. 248-250.

Datos espectroscópicos de **159b**: pág. 252-254.

5.20.- Preparación del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- β -L-idofuranósido (**195a**) y del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- α -L-idofuranósido (**195b**).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.200 g (0.46 mmol) del nitroderivado **180** en 7.8 mL de MeOH seco, enfriada a 0 °C, se le añadieron 0.200 mL (2.79 mmol) de AcCl continuando con la agitación, bajo atmósfera de argón, durante 22 h, dejando que la mezcla alcance la t.a.. Al cabo de este tiempo observamos por ccf (AcOEt/hexano 1:2) la desaparición del producto de partida y la formación de dos nuevos compuestos de R_F inferior. La mezcla de reacción se neutralizó con Na_2CO_3 , se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en 15 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con 15 mL de H_2O . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2), aislándose 0.085 g (0.22 mmol, 45%) del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- β -L-idofuranósido (**195a**) y 0.074 g (0.18 mmol, 40%) del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- α -L-idofuranósido (**195b**) como aceite amarillo.

Metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro- β -L-idofuranósido (**195a**).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 2.77 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, OH); 3.41 (s, 3H, OCH_3); 4.01 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.1$ Hz, $J_{4,5} = 5.7$ Hz, H-4); 4.19-4.61 (m, 7H, H-2 + H-3 + H-5 + H-6 + H-6' + CH_2Ph); 4.79-4.85 (m, 2H, CH_2Ph); 5.03 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.6$ Hz, H-1), 7.16-7.27 (m, 10H, 10 x H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 55.8 (OCH_3); 71.8 (CH_2); 73.9 (CH_2); 75.3 (CH); 75.9 (CH); 76.2 (CH_2); 74.9 (CH); 82.9 (CH); 101.7 (CH); 127.7 (C_{ArH}); 127.8 (2 x C_{ArH}); 127.9 (2 x C_{ArH}); 128.2 (C_{ArH}); 128.4 (2 x C_{ArH}); 128.6 (2 x C_{ArH}); 137.0 (C_{Ar}); 137.5 (C_{Ar}).

IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3257 (OH); 1555, 1381 (NO_2).

EM-IQ (m/z, %): 403 (M^+ , 1); 402 $[(M-H)^+]$, 1]; 181 (21); 91 $[(PhCH_2)^+]$, 100].

$[\alpha]_D^{23}$: +51.54° (c 0.48, $CHCl_3$).

Análisis elemental: calculado para $C_{21}H_{25}NO_7$: C 62.52, H 6.25, N 3.47; encontrado C 62.39, H 6.51, N 3.58.

Metil-3,5-di-O-bencil-6-desoxi-6-nitro- α -L-idofuranósido (195b).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 2.62 (s_{ancho} , 1H, OH); 3.48 (s, 3H, OCH_3); 3.85 (dd, 1H, $J_{3,2} = 1.8$ Hz, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H-3); 4.23-4.82 (m, 9H, H-2 + H-4 + H-5 + H-6 + H-6' + 2 x CH_2Ph); 4.88 (s, 1H, H-1); 7.29-7.30 (m, 10H, 10 x H-Ph).

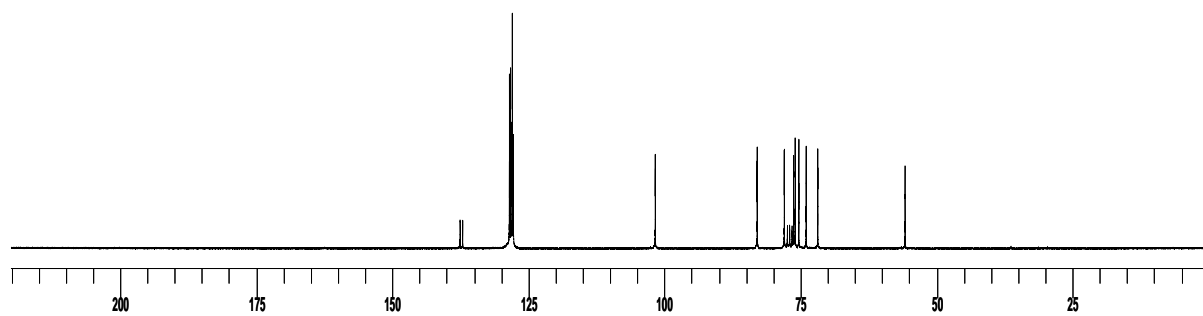
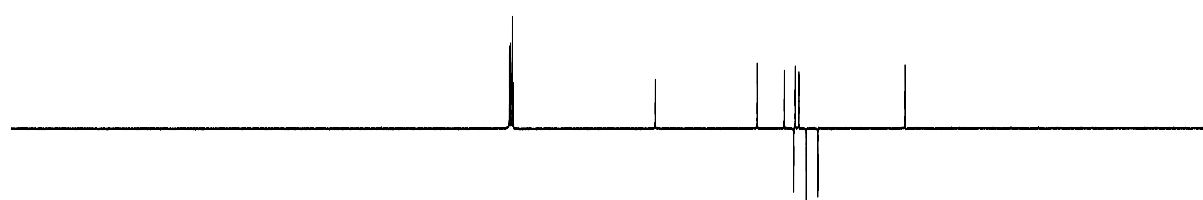
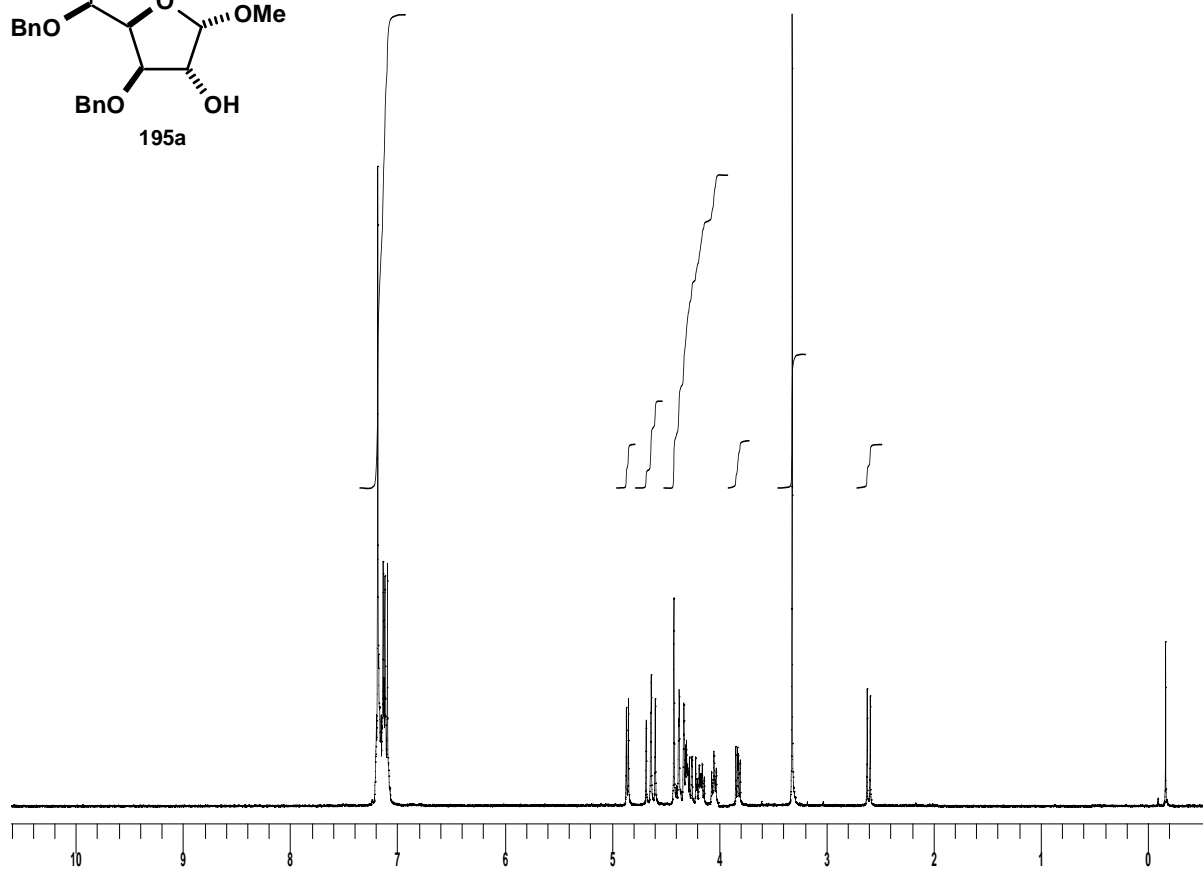
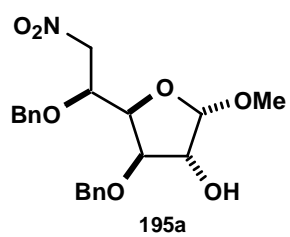
RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 56.0 (OCH_3); 71.8 (CH_2); 73.9 (CH_2); 76.2 (CH); 76.3 (CH_2), 77.7 (CH); 80.9 (CH); 81.9 (CH); 109.9 (CH); 127.8 ($C_{Ar}H$); 127.8 (2 x $C_{Ar}H$); 128.0 (2 x $C_{Ar}H$); 128.1 ($C_{Ar}H$); 128.3 (2 x $C_{Ar}H$); 128.5 (2 x $C_{Ar}H$); 136.8 (C_{Ar}); 137.5 (C_{Ar}).

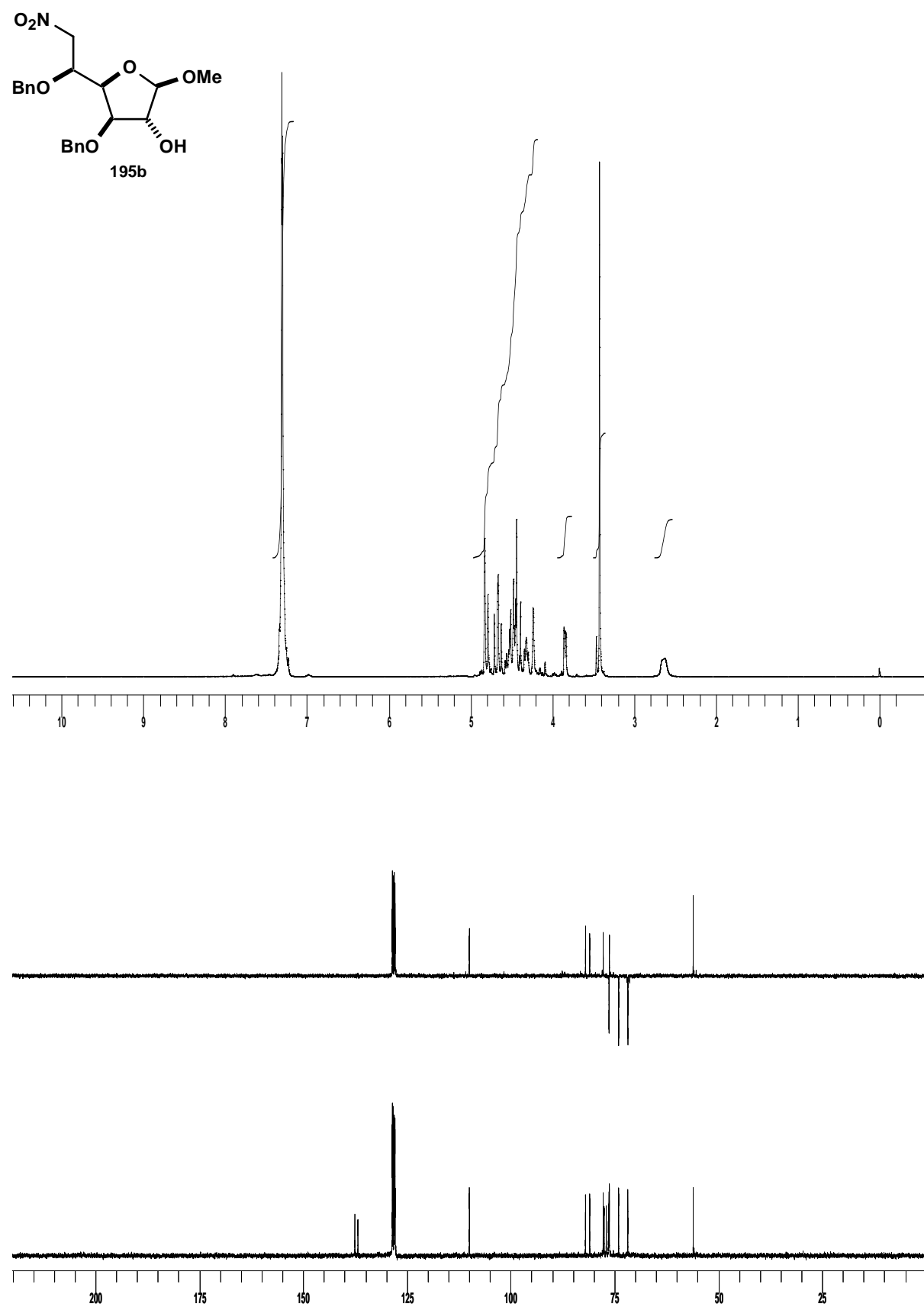
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3447 (OH); 1557, 1380 (NO_2).

EM-IQ (m/z, %): 402 $[(M-H)^+]$, 1]; 180 (23); 91 $[(PhCH_2)^+]$, 100].

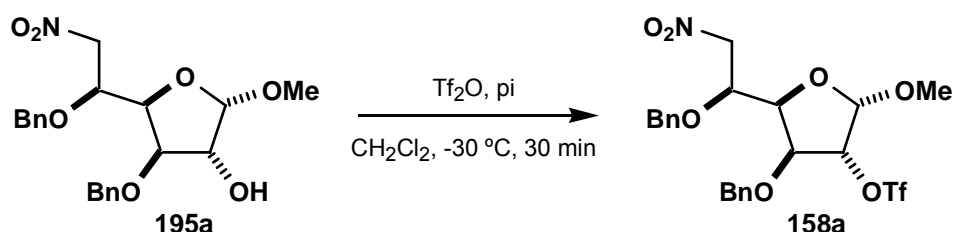
$[\alpha]_D^{23}$: -47.7° (c 0.54, $CHCl_3$).

Análisis elemental: calculado para $C_{21}H_{25}NO_7$: C 62.52, H 6.25, N 3.47; encontrado C 62.21, H 6.53, N 3.55.



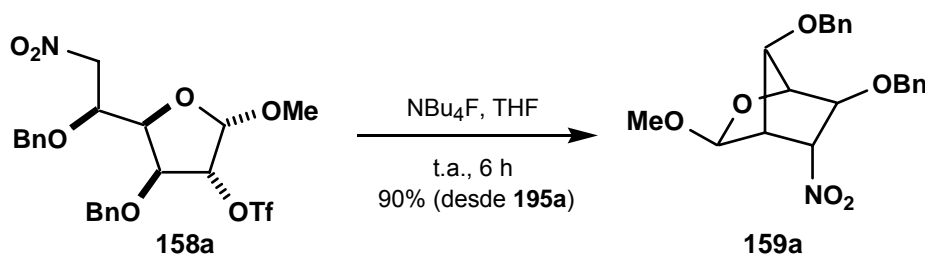


5.21.- Preparación del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (**158a**).



En un matraz de 25 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.085 g (0.21 mmol) del furanósido **195a** en 2 mL de CH₂Cl₂ seco se le adicionaron 0.050 mL (0.63 mmol) de piridina seca. A la mezcla resultante, enfriada a -30 °C en un baño de CO₂/acetona, se le adicionaron 0.050 mL (0.27 mmol) de Tf₂O, continuando con la agitación a -30 °C durante 30 min, a partir de los cuales, se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:2) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F superior. Se eliminó el disolvente en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con 15 mL HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x15 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo el crudo del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (**158a**) como un aceite amarillo que se utilizó directamente sin purificación adicional.

5.22.- Preparación del (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (159a).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, seco y purgado, a una disolución del triflato **158a**, obtenido en la reacción anterior, en 2 mL de THF seco, se le añadieron 0.23 mL (0.23 mmol) de NBu₄F (disolución 1M en THF), agitándose la mezcla resultante a t.a. durante 6 h al cabo de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F superior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (3x10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 0.073 g (0.19 mmol, 90% desde **195a**) del (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**159a**) como un sólido amorfo de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 3.10-3.13 (m, 1H, H-4); 3.32 (s, 3H, OCH₃); 4.30-4.31 (m, 1H, H-1); 4.36-4.39 (m, 1H, H-6); 4.46 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, CHPh); 4.57 (s, 2H, H-3 + H-7); 4.59 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, CHPh); 4.49 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 4.57 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 5.05-5.10 (m, 1H, H-5); 7.24-7.31 (m, 10H, 10 x H-Ph).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 48.7 (CH); 55.1 (OCH₃); 72.2 (CH₂); 72.4 (CH₂); 75.6 (CH); 81.4 (CH); 81.9 (CH); 89.0 (CH); 100.5 (CH); 127.7, 127.7, 127.7, 128.1, 128.2 (10 x C_{Ar}H), 136.9 (C_{Ar}); 137.1 (C_{Ar}).

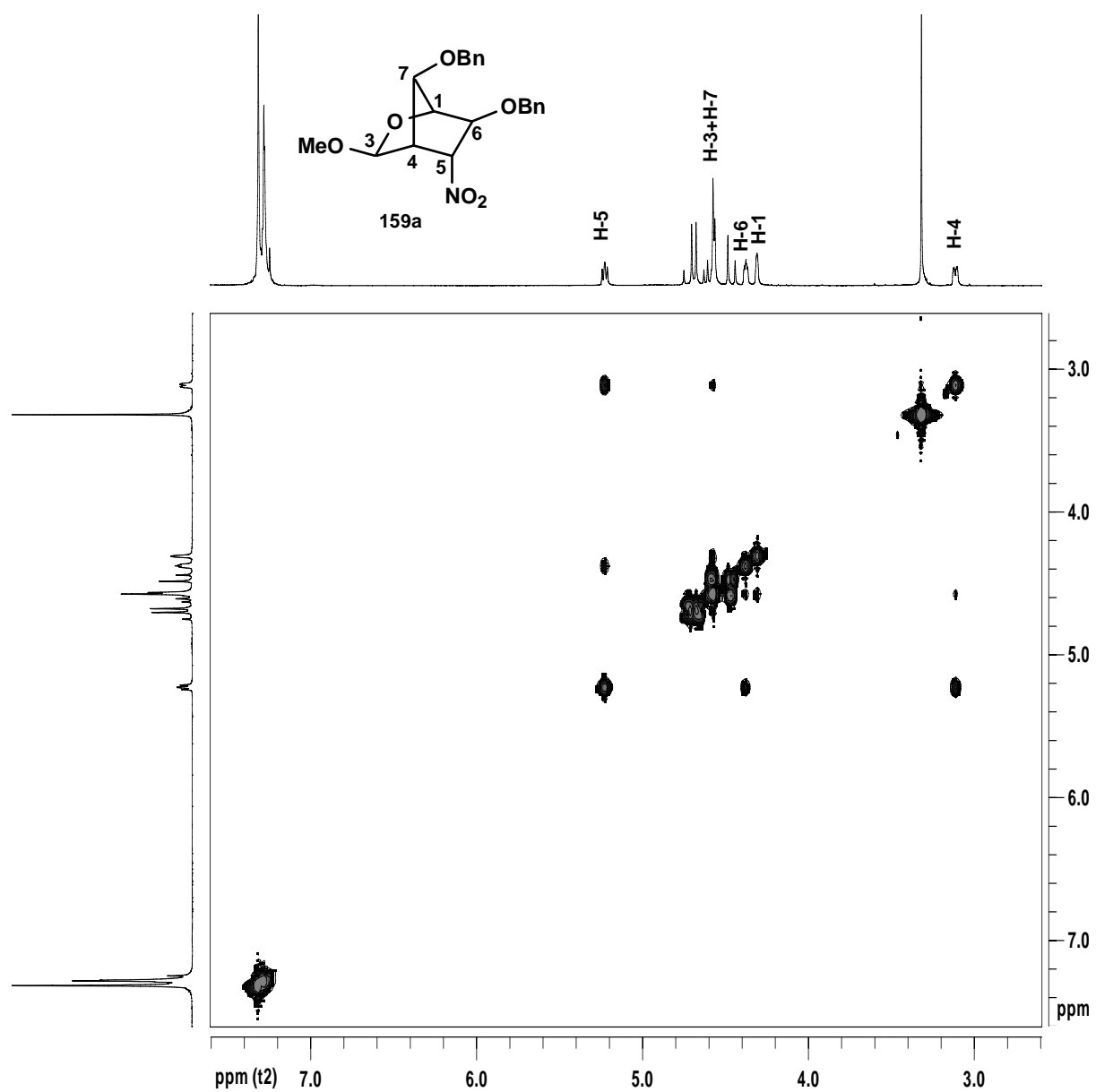
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 1544; 1361 (NO₂).

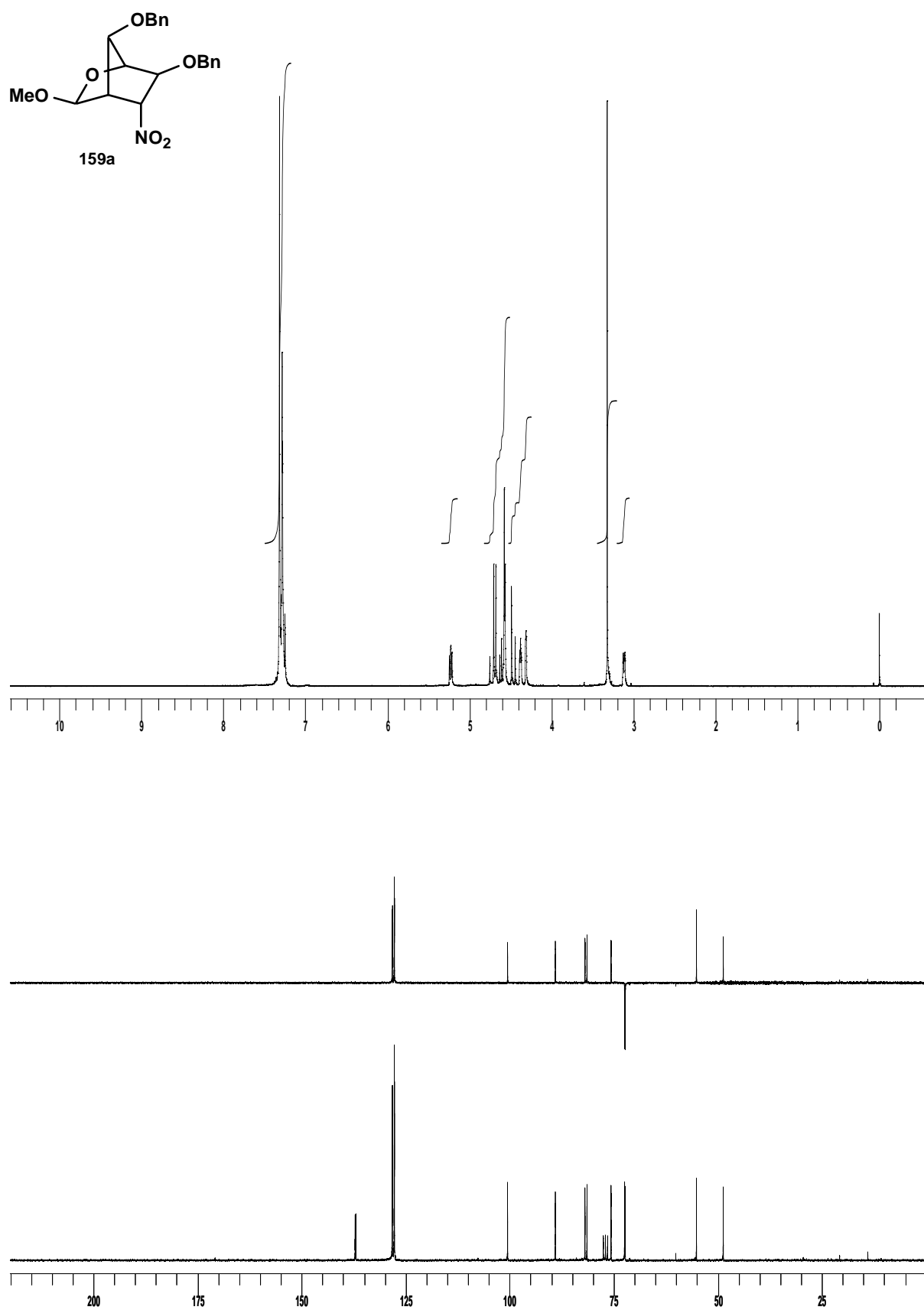
EM-IQ (m/z, %): 386 [(M+H)⁺, 25]; 294 (21); 181 (100); 91 [(PhCH₂)⁺, 52].

[α]_D²³: +40.17° (c 0.93, CHCl₃).

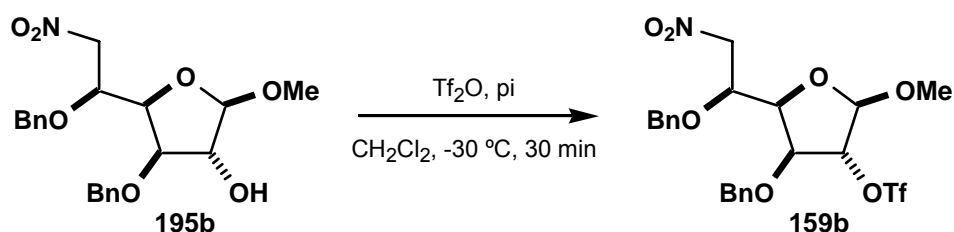
AE : calculado para C₂₁H₂₃NO₆: C 65.44, H 6.02, N 3.63; encontrado C 65.20, H 6.31, N 3.74.

COSY



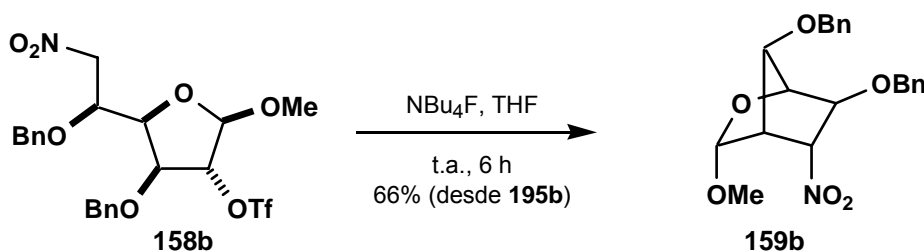


5.23.- Preparación del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil- α -L-idofuranósido (**159b**).



En un matraz de 25 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.074 g (0.18 mmol) del furanósido **195b** en 1.8 mL de CH_2Cl_2 seco se le añadieron 0.045 mL (0.55 mmol) de piridina seca. A la mezcla resultante, enfriada a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de CO_2 /acetona, se le adicionaron 0.040 mL (0.24 mmol) de Tf_2O , continuando con la agitación a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, a partir de los cuales, se observó por ccf (AcOEt /hexano 1:2) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F superior. Se eliminó el disolvente en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 15 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con 15 mL HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x15 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo el crudo del metil-3,5-di-*O*-bencil-6-desoxi-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil- α -L-idofuranósido (**159b**) como un aceite amarillo que se utilizó directamente sin purificación adicional.

5.24.- Preparación del (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (159b).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, seco y purgado, a una disolución del triflato **158b**, obtenido en la reacción anterior, en 1.8 mL de THF seco, se le añadieron 0.20 mL (0.20 mmol) de NBu_4F (disolución 1M en THF), agitándose la mezcla resultante a t.a. durante 6 h. Por ccf (AcOEt/hexano 1:3) se observó la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O (3x10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 0.045 g (0.12 mmol, 66% desde **159b**) del (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-3-metoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**159b**) como un aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 3.27 (s, 3H, OCH_3); 3.38-3.43 (m, 1H, H-4); 4.13-4.16 (m, 1H, H-1); 4.32 (s_{ancho} , 1H, H-7); 4.45 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHPh); 4.59 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHPh); 4.66-4.70 (m, 1H, H-6); 4.68 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.76 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.99 (d, 1H, $J_{3,4} = 2.6$ Hz, H-3); 5.16-5.19 (m, 1H, H-5); 7.26-7.36 (m, 10H, 10 x H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 47.3 (CH); 55.7 (OCH_3); 71.8 (CH_2); 72.3 (CH_2); 77.4 (CH); 79.7 (CH); 81.3 (CH); 88.1 (CH); 101.8 (CH); 127.5 (2 x C_{ArH}); 127.6 (C_{ArH}); 127.8 (2 x C_{ArH}); 127.9 (C_{ArH}); 128.2 (2 x C_{ArH}); 128.2 (2 x C_{ArH}); 136.6 (C_{Ar}); 137.5 (C_{Ar}).

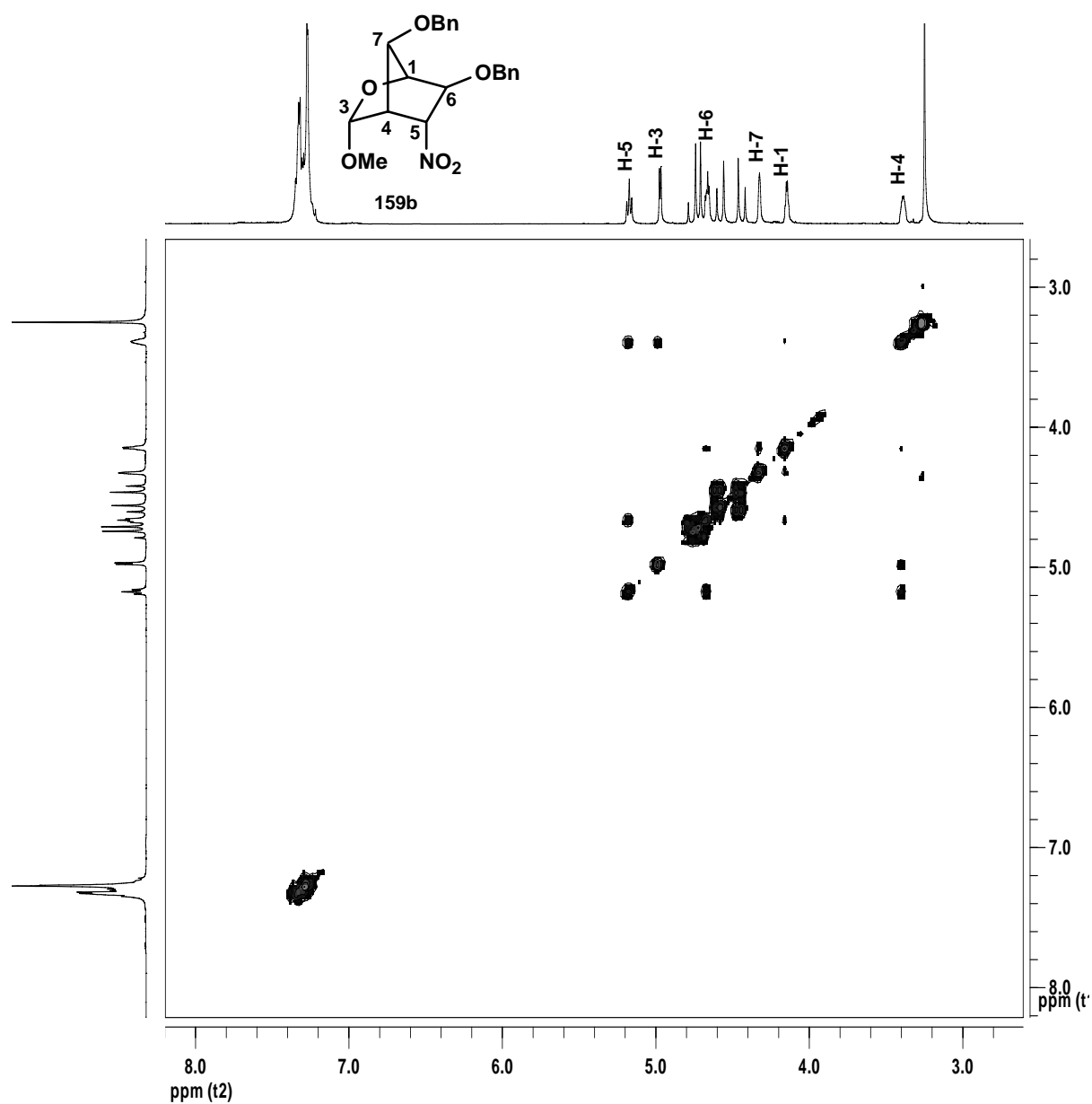
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1553, 1365 (NO_2).

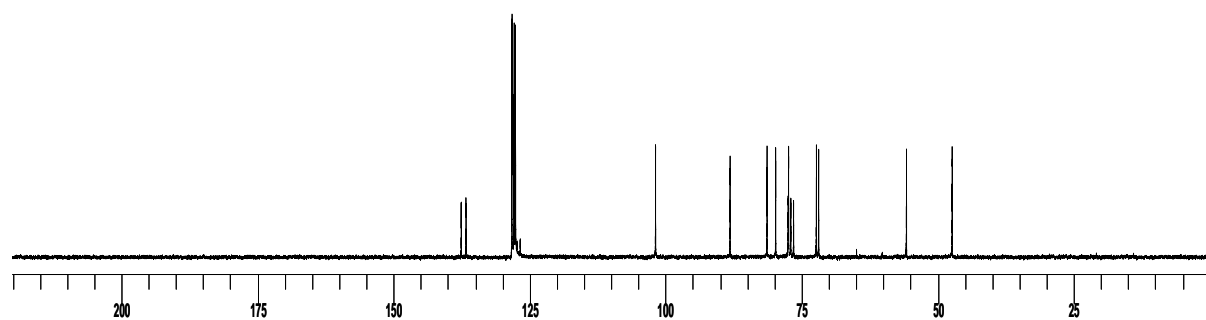
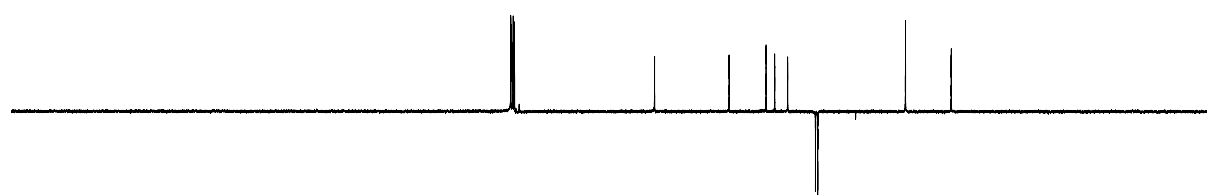
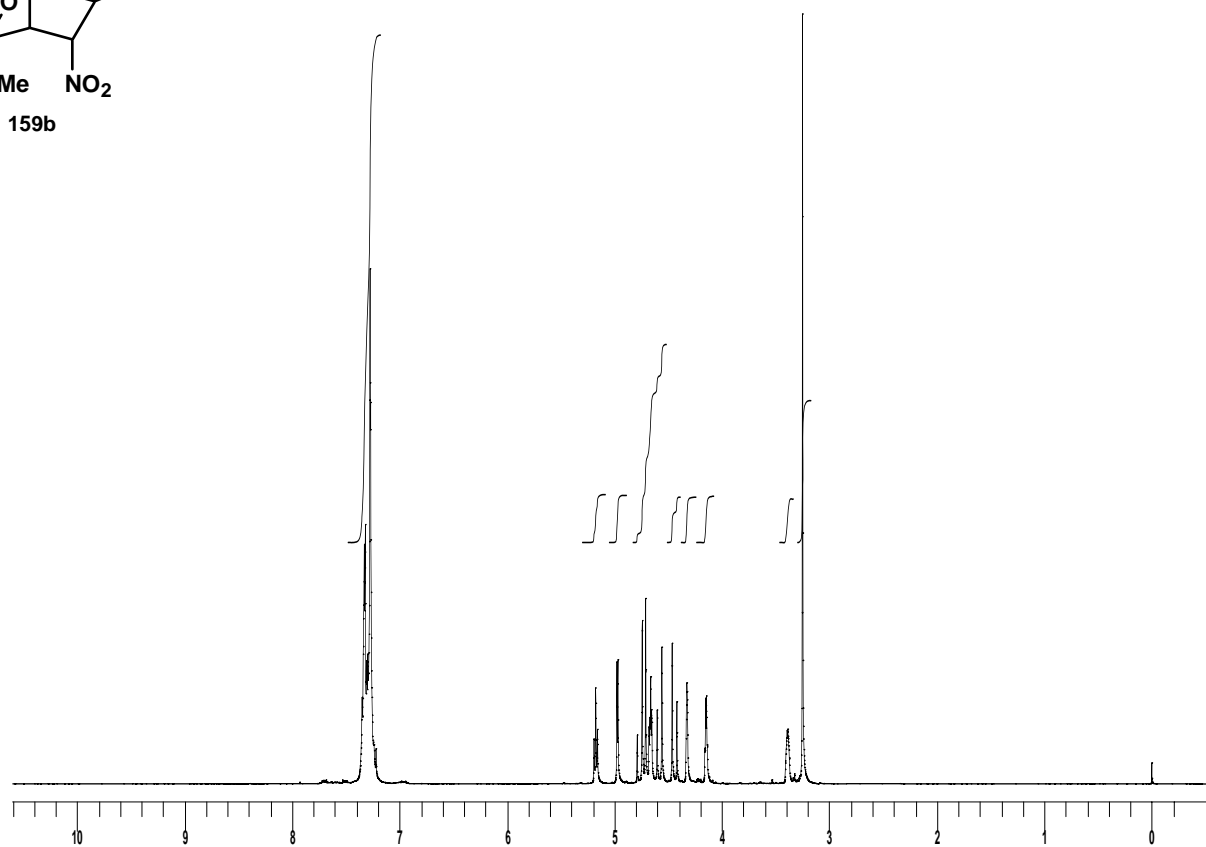
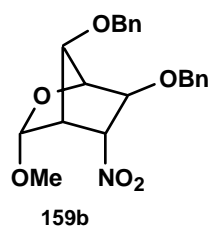
EM-IQ (m/z , %): 386 $[(M+H)^+]$, 14; 385 $[(M)^+]$, 3; 384 $[(M-H)^+]$, 9; 181 (14), 91 $[(\text{CH}_2\text{Ph})^+]$, 100].

$[\alpha]_D^{23}$: -45.6° (c 1.5, CHCl_3).

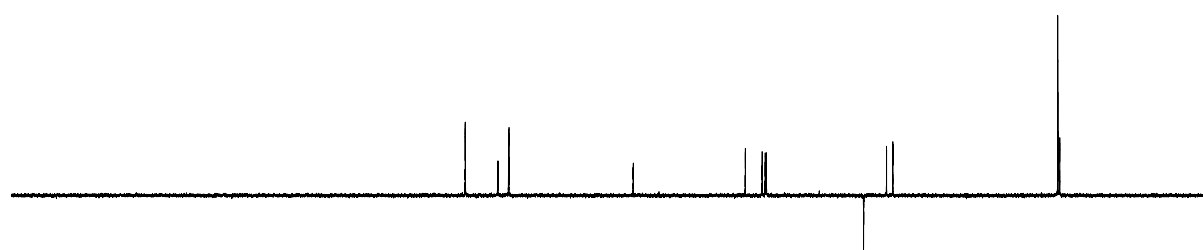
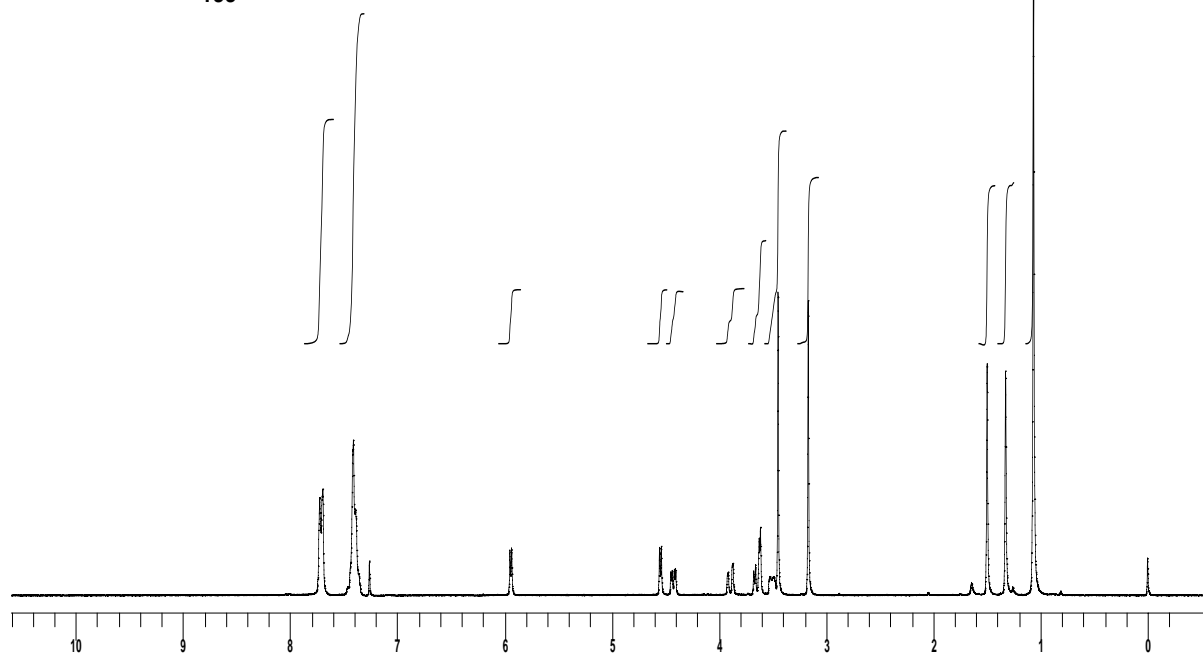
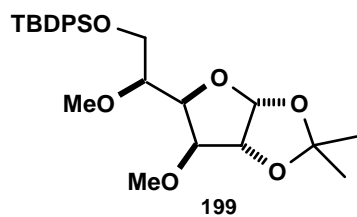
Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C 65.44, H 6.02, N 3.63; encontrado C 65.44, H 6.34, N 3.62.

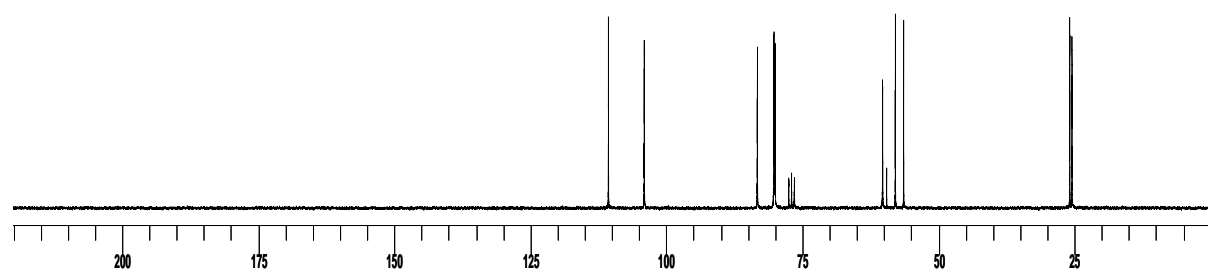
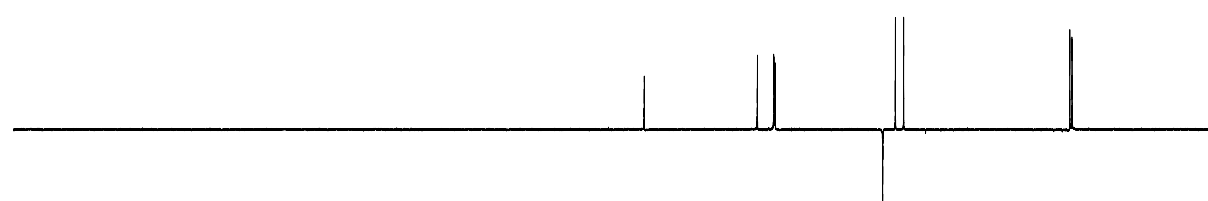
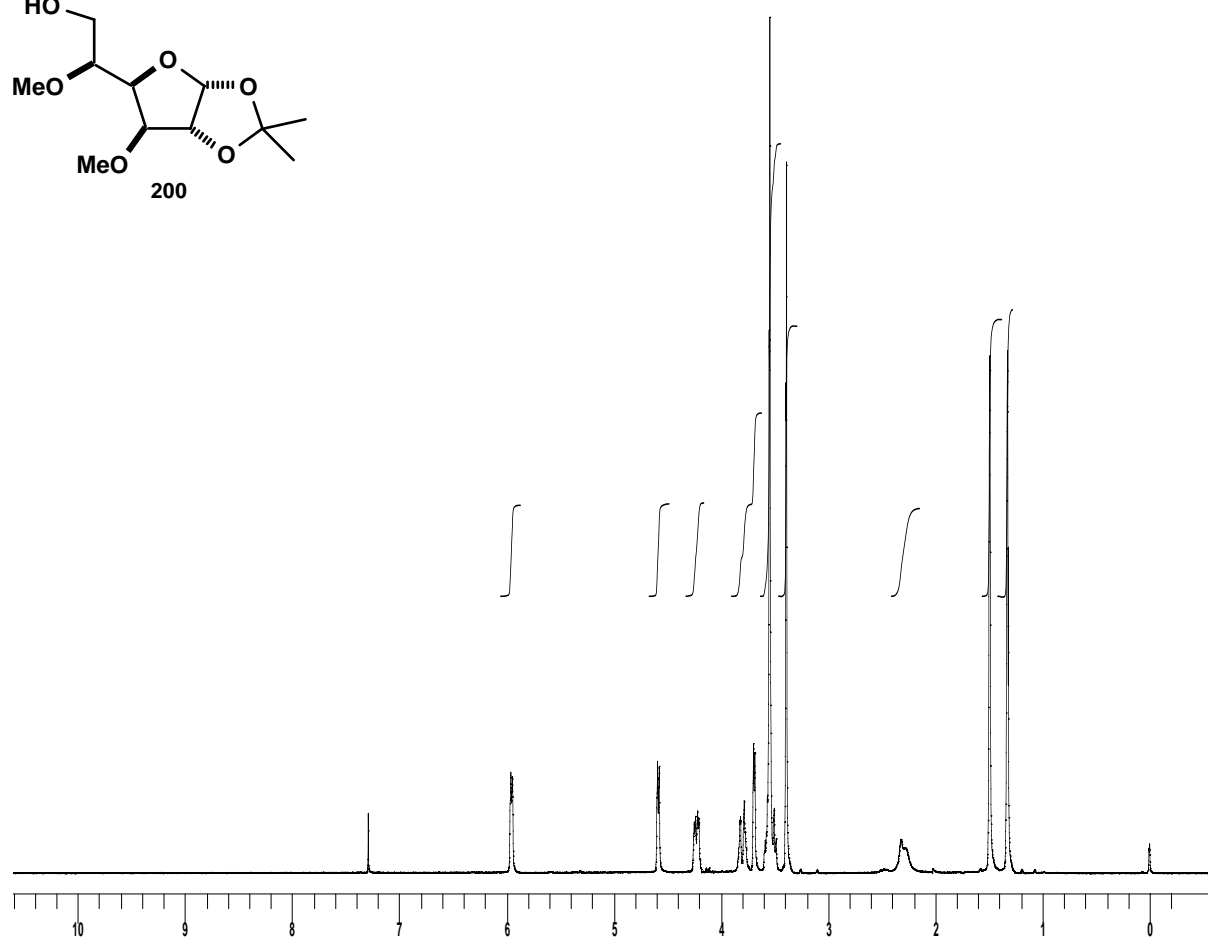
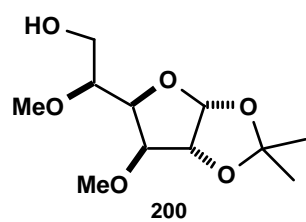
COSY



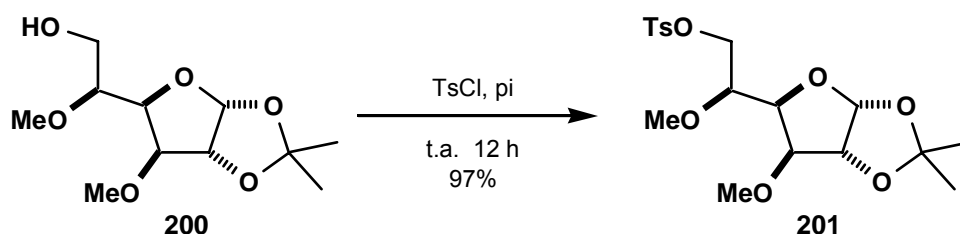


Análisis elemental: calculado para $C_{27}H_{38}O_6Si$: C 66.63, H 7.87; encontrado C 66.70, H 8.15.





5.27.- Preparación de la 1,2-*O*-isopropiliden-3,5-di-*O*-metil-6-*O*-*p*-toluensulfonyl-β-L-idofuranosa (**201**).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, seco y purgado, a una disolución de 1.190 g (4.79 mmol) del compuesto **200** en 40 mL de piridina seca se le añadieron 2.4 g de tamices moleculares de 4Å activados y 1.820 g (9.58 mmol) de TsCl. La mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 12 h, observándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F superior. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró a través de celita lavando con CH_2Cl_2 . El filtrado se lavó con H_2O (2x40 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor, para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2), aislándose 1.870 g (4.64 mmol, 97%) de la 1,2-*O*-isopropiliden-3,5-di-*O*-metil-6-*O*-*p*-toluensulfonyl-β-L-idofuranosa (**201**) como un aceite amarillo.

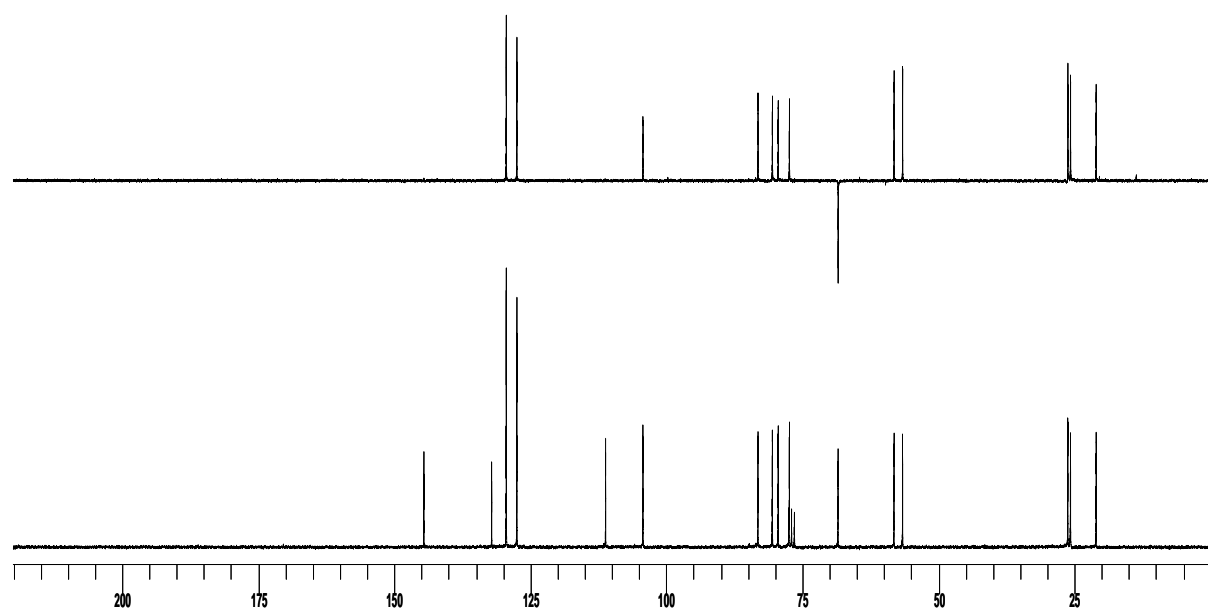
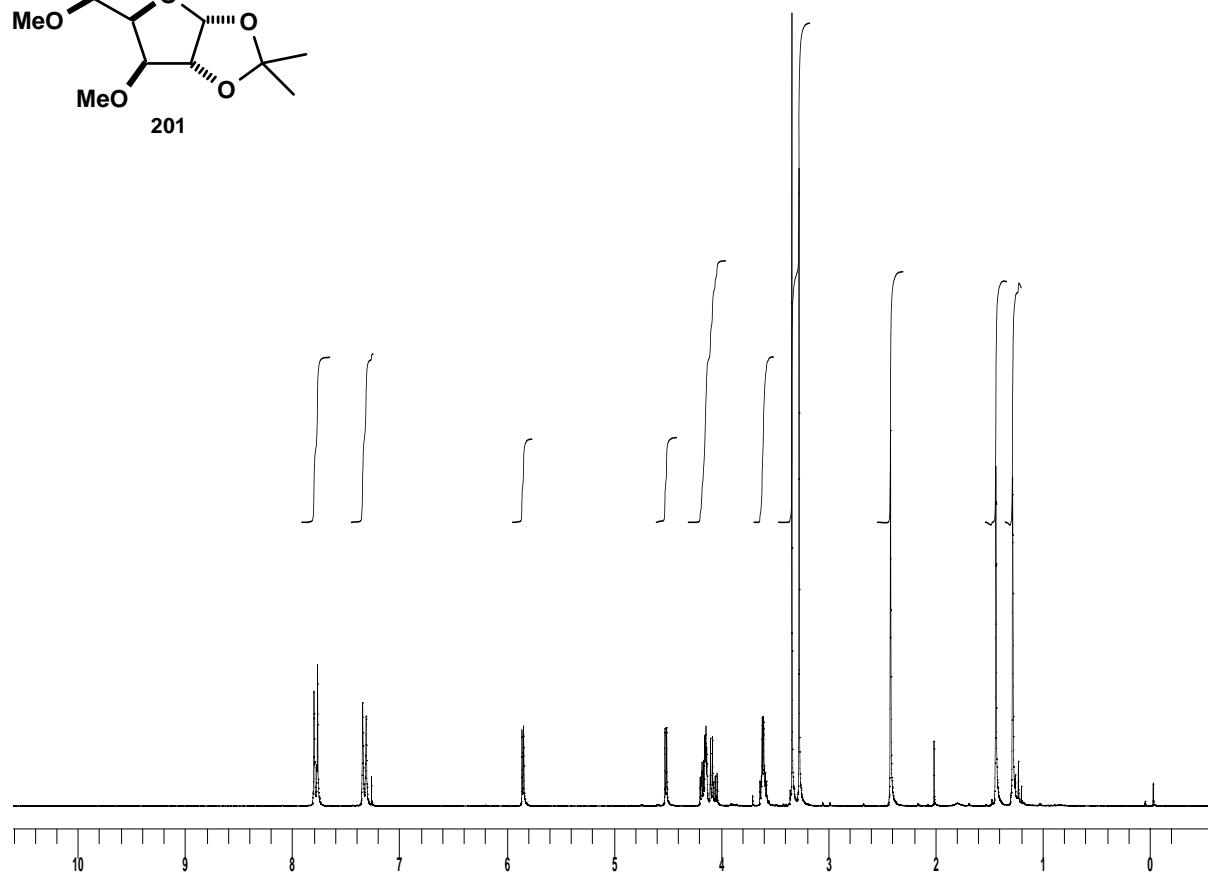
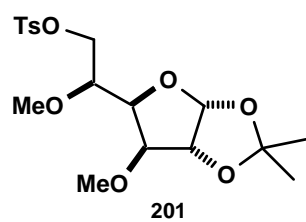
RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.31 (s, 3H, CH_3); 1.46 (s, 3H, CH_3); 2.45 (s, 3H, CH_3); 3.30 (s, 3H, OCH_3); 3.37 (s, 3H, OCH_3); 3.61-3.67 (m, 2H, H-3 + H-5); 4.10 (dd, 1H, $J_{6,5} = 4.6$ Hz, $J_{6,6'} = 10.7$ Hz, H-6); 4.18 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.2$ Hz, $J_{4,5} = 7.6$ Hz, H-4); 4.20 (dd, 1H, $J_{6',5} = 4.6$ Hz, $J_{6',6} = 10.7$ Hz, H-6'); 4.55 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.8$ Hz, H-2); 5.8 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.84$ Hz, H-1); 7.33 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, 2 x H-Ph); 7.81 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2 x H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 21.0 (CH_3), 25.7 (CH_3), 26.2 (CH_3); 56.5 (OCH_3); 58.1 (OCH_3); 68.4 (CH_2); 77.4 (CH); 79.4 (CH); 80.5 (CH); 83.1 (CH); 104.3 (CH); 111.1 (C); 127.4 (2 x C_{ArH}); 129.4 (2 x C_{ArH}); 132.1 (C_{Ar}); 144.5 (C_{Ar}).

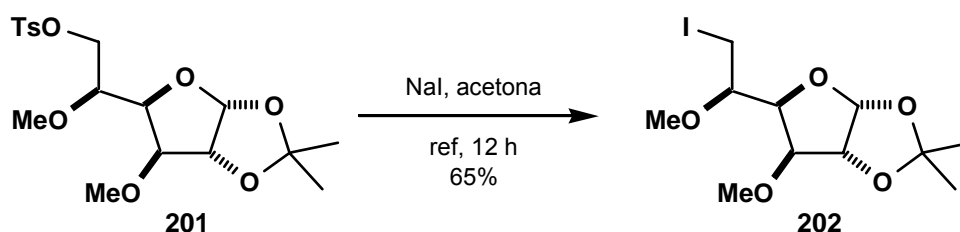
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1359 (SO_2).

EM-IQ (m/z, %): 317 (64); 285 (71); 187 (100); 173 (94); 141 (82); 117 (48).

$[\alpha]_D^{24}$: -36.42° (c 1.1, CHCl_3).



5.28.- Preparación de la 1,2-*O*-isopropiliden-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-yodo-β-L-idofuranosa (**202**).



En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de refrigerante y tubo de CaCl_2 , seco y purgado, a una disolución de 1.870 g (4.65 mmol) de la idofuranosa **201** en 170 mL de acetona se le añadieron 14.0 g (93.02 mmol) de NaI. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h, observándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F superior. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, lavando con Et_2O . La disolución filtrada se concentró a sequedad en el rotavapor y el residuo obtenido se disolvió en 90 mL de Et_2O y se lavó con 90 mL de H_2O . La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3x45 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:5), aislándose 1.086 g (3.03 mmol, 65%) de la 1,2-*O*-isopropiliden-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-yodo-β-L-idofuranosa (**202**) como un aceite amarillo.

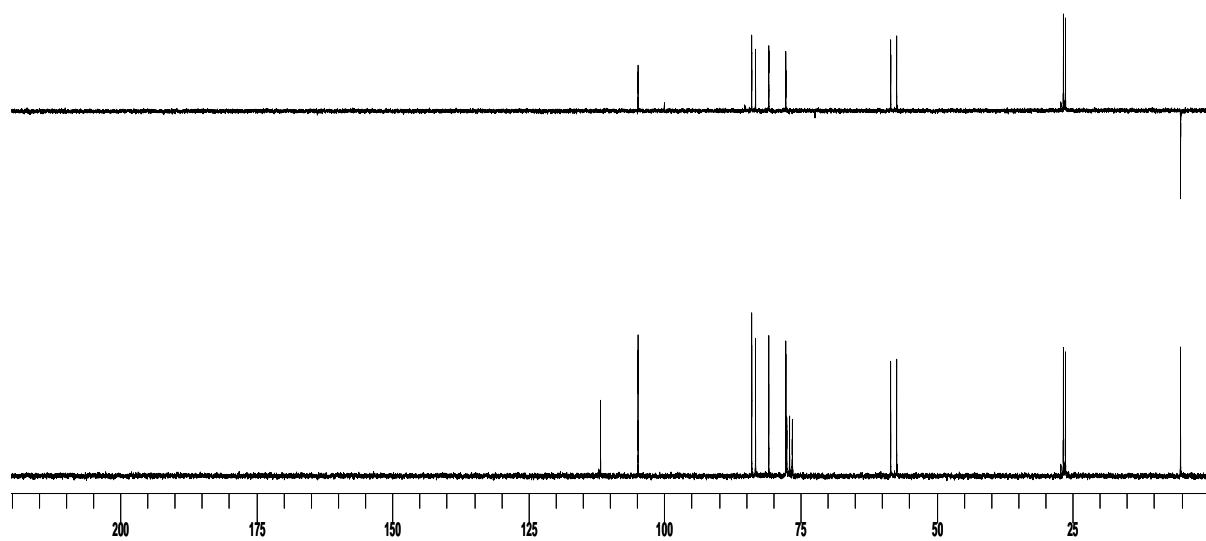
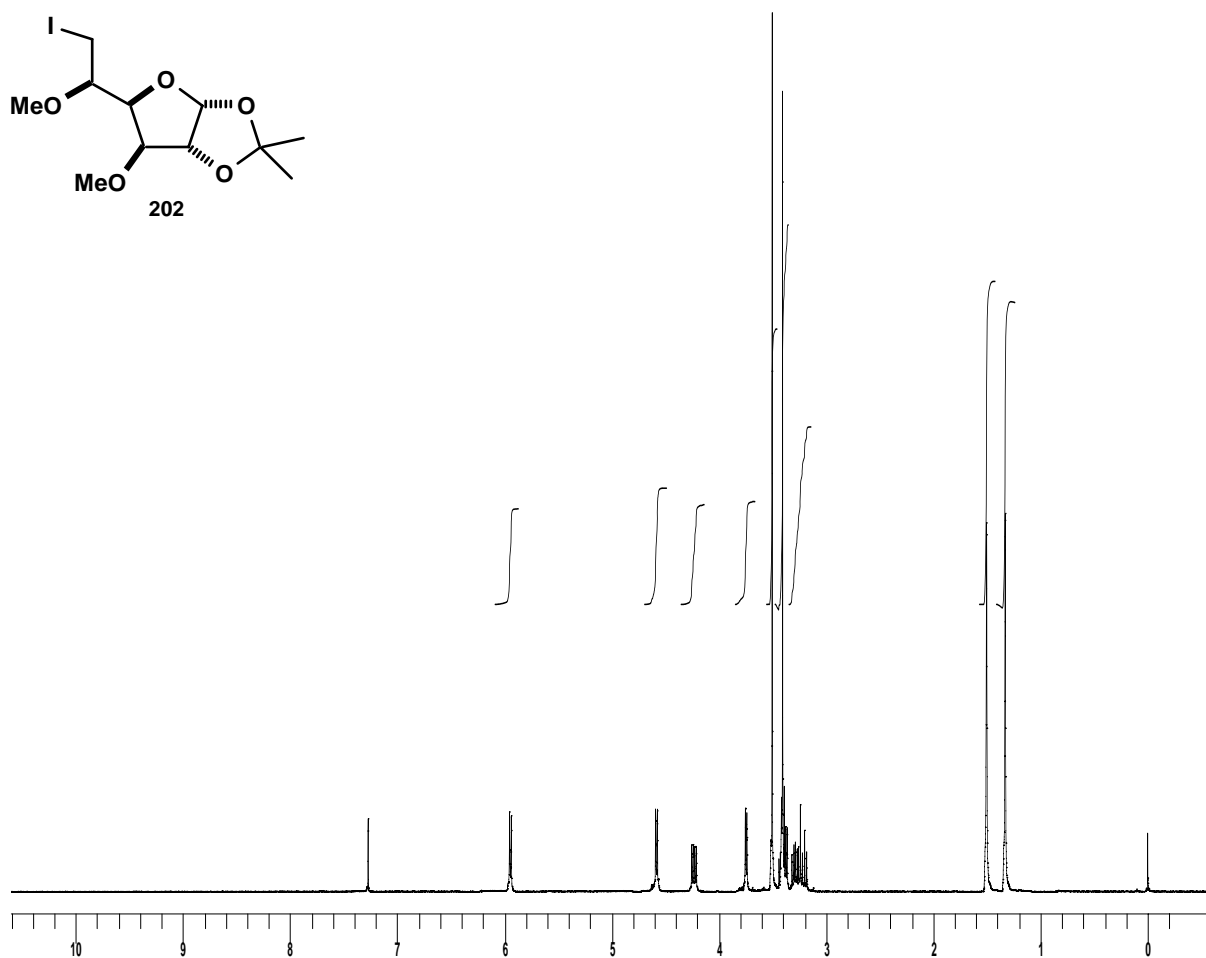
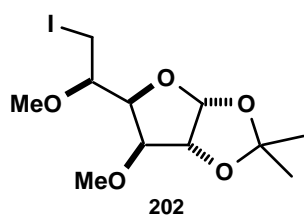
RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.50 (s, 3H, CH_3); 3.18-3.41 (m, 3H, H-5 + H-6 + H-6'); 3.41 (s, 3H, OCH_3); 3.50 (s, 3H, OCH_3); 3.74 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3); 4.23 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, $J_{4,5} = 7.4$ Hz, H-4); 4.58 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.8$ Hz, H-2); 5.94 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 5.1 (CH_2); 26.3 (CH_3), 26.6 (CH_3); 57.3 (OCH_3); 58.4 (OCH_3); 77.6 (CH); 80.8 (CH); 83.2 (CH); 83.9 (CH); 104.8 (CH); 111.7 (C).

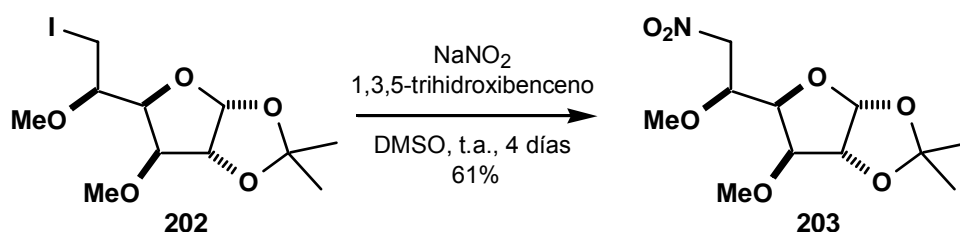
EM-IQ (m/z, %): 359 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 30; 231 $[(\text{M}-\text{I})^+]$, 26; 173 (100); 100 (71).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: -46.84° (c 1.0, CHCl_3).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{IO}_5$: C 36.89, H 5.35; encontrado C 37.04; H 5.19.



5.29.- Preparación de la 1,2-*O*-isopropiliden-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-β-*L*-idofuranosa (**203**).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, seco y purgado, a una disolución de 1.0 g (2,79 mmol) del yodocompuesto **202** en 17 mL de DMSO seco se le añadieron 0.385 g (5.58 mmol) de NaNO₂ y 0.860 g (5.30 mmol) de 1,3,5-trihidroxibenceno. La mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 4 días, al cabo de los cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:6) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F ligeramente inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 30 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con 30 mL de H₂O. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x30 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:6), aislándose 0.476 g (1.71 mmol, 61%) de la 1,2-*O*-isopropiliden-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-β-*L*-idofuranosa (**203**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.33 (s, 3H, CH₃); 1.50 (s, 3H, CH₃); 3.37 (s, 3H, OCH₃); 3.49 (s, 3H, OCH₃); 3.71 (d, 1H, *J*_{3,4} = 3.3 Hz, H-3); 4.26-4.33 (m, 2H, H-5 + H-4); 4.55-4.60 (m, 3H, H-2 + H-6 + H-6'); 5.93 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.8 Hz, H-1).

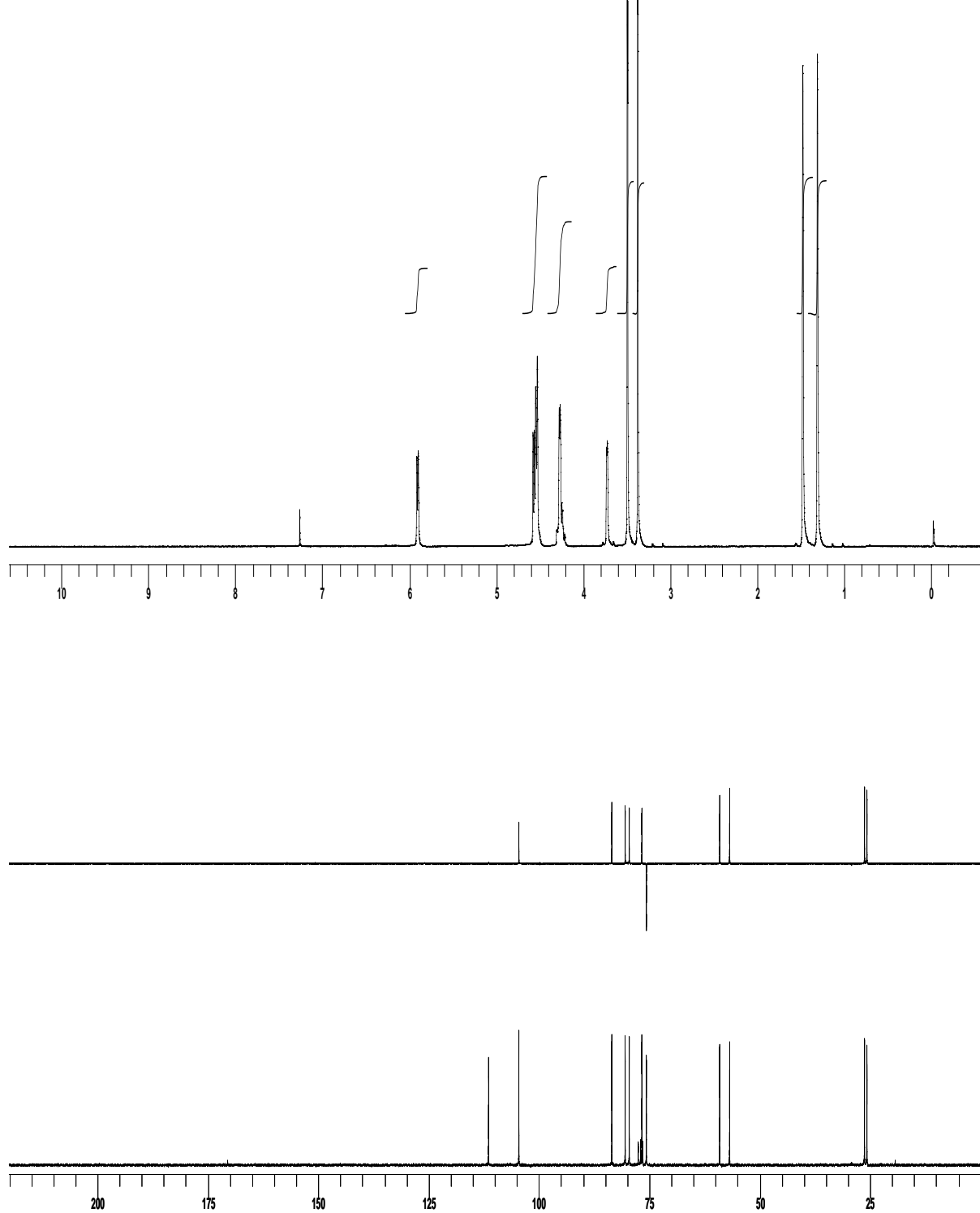
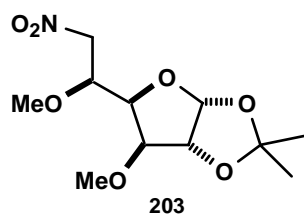
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 25.7 (CH₃), 26.2 (CH₃); 56.8 (OCH₃); 59.0 (OCH₃); 75.6 (CH₂); 76.7 (CH); 79.5 (CH); 80.4 (CH); 83.5 (CH); 104.5 (CH); 111.4 (C).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 1559, 1384 (NO₂).

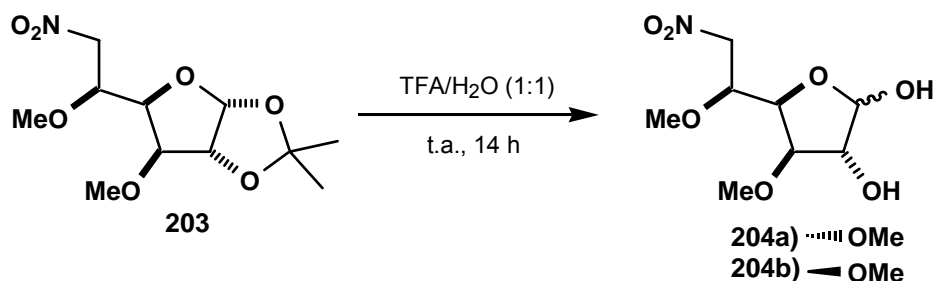
EM-IQ (m/z, %): 278 [(M+H)⁺, 99]; 220 (99); 173 (100); 100 (98).

[α]_D²⁵: -75.78° (c 1.1, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₁₁H₁₉NO₇: C 47.65, H 6.91, N 5.05; encontrado C 47.35; H 6.90; N 4.83.

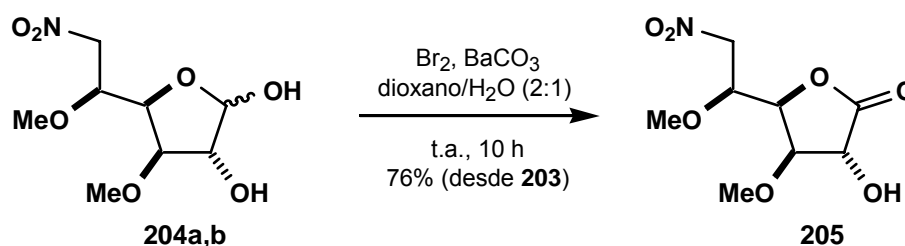


5.30.- Preparación de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- β -L-idofuranosa (**204a**) y de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- α -L-idofuranosa (**204b**).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.200 g (0.72 mmol) del nitrocompuesto **203** en 12.8 mL de una mezcla TFA/H₂O (1:1) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 14 h, a partir de las cuales se observó por ccfc (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de dos compuestos de R_F inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor y se coevaporó con tolueno (3x10 mL) para eliminar los restos de ácido. Se obtuvo así el crudo de la mezcla de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- β -L-idofuranosa (**204a**) y de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- α -L-idofuranosa (**204b**) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5.31.- Preparación de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-L-idono-1,4-lactona (205).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, protegido de la luz, a una disolución de la mezcla de lactoles **204a,b** obtenida en la etapa anterior, en 15 mL de una mezcla dioxano/H₂O (2:1) se le añadieron 0.156 g (0.79 mmol) de BaCO₃ y 0.095 mL (1.80 mmol) de Br₂. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 h, a partir de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F superior. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadieron 20 mL de disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1), aislándose 0.130 g (0.55 mmol, 76% desde **203**) de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-L-idono-1,4-lactona (**205**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 3.38 (s_{ancho}, 1H, OH); 3.46 (s, 3H, OCH₃); 3.60 (s, 3H, OCH₃); 4.20-4.32 (m, 2H, H-3 + H-5); 4.56-4.67 (m, 4H, H-2 + H-4 + H-6 + H-6').

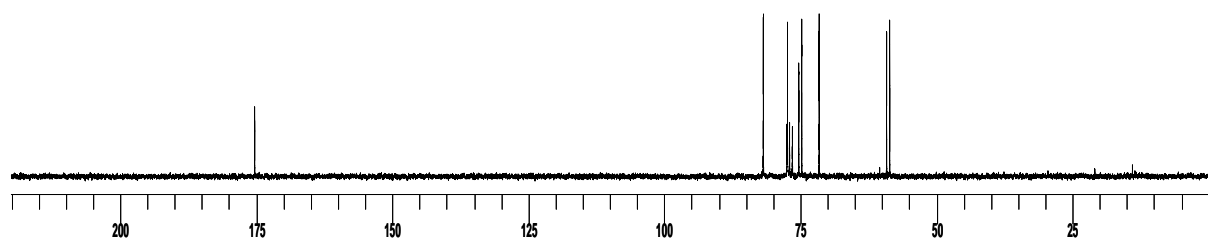
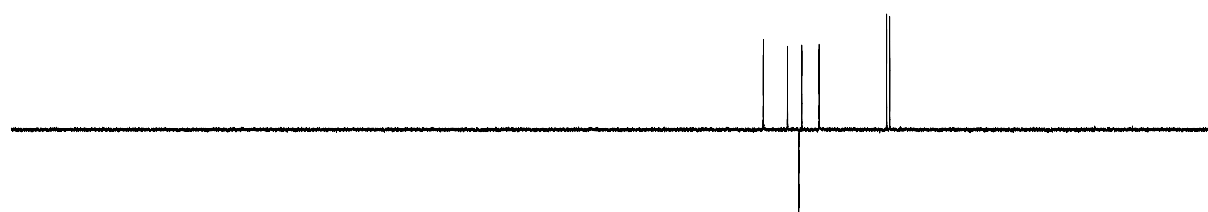
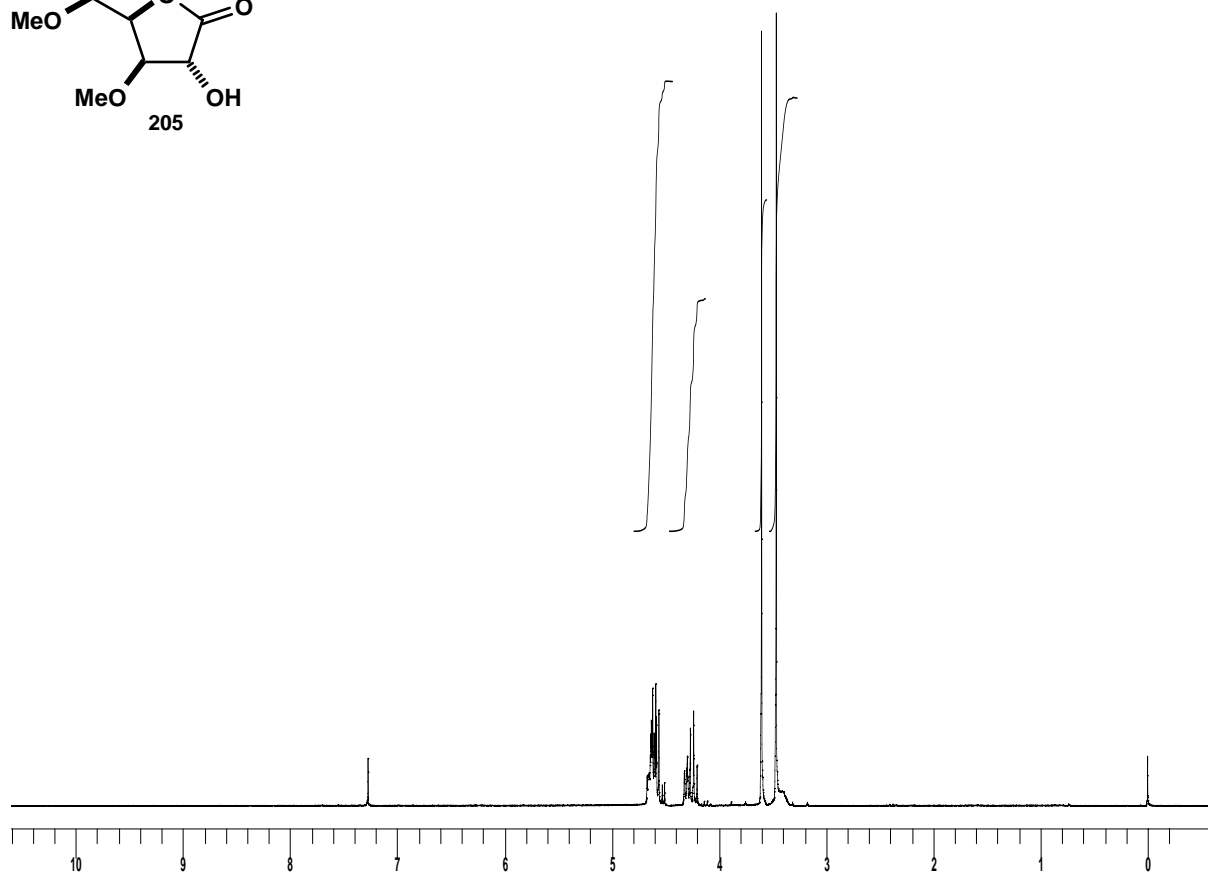
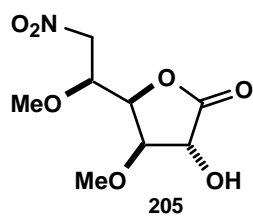
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 58.6 (OCH₃); 59.1 (OCH₃); 71.5 (CH); 74.7 (CH); 75.3 (CH₂); 77.3 (CH); 81.8 (CH); 175.2 (CO).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 1795 (CO); 1555, 1383 (NO₂).

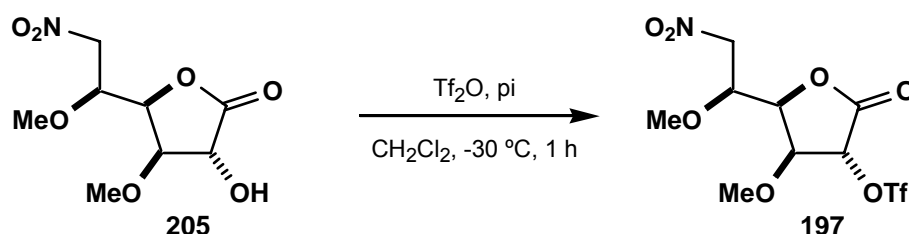
EM-IQ (m/z, %): 236 [(M+H)⁺, 100]; 189 (45); 133 (78).

[α]_D²⁴: +30.59° (c 0.95, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₈H₁₃NO₇: C 40.85, H 5.57, N 5.96; encontrado C 41.03, H 5.90, N 5.80.

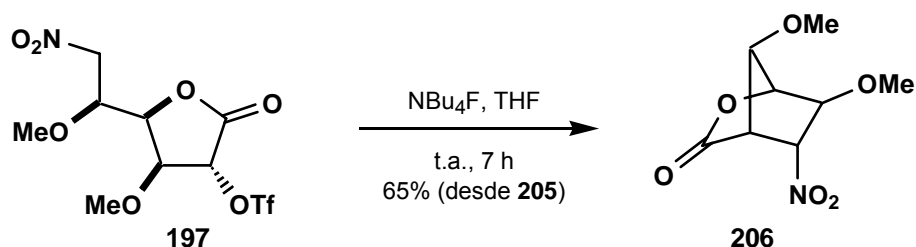


5.32.- Preparación de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**197**).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.110 g (0.47 mmol) de la lactona **205** y 0.11 mL (1.40 mmol) de piridina seca en 4.6 mL de CH₂Cl₂ seco, enfrianda a -30 °C. en un baño de acetona/CO₂ sólido, se le añadieron 0.120 mL (0.70 mmol) de Tf₂O. La mezcla resultante se agitó a -30 °C durante 1 h, al cabo de la cual se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de un compuesto de R_F superior. A continuación, se eliminó el disolvente en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con 5 mL de HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo el crudo de la 6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-L-idono-1,4-lactona (**197**) como un aceite de color pardo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5.33.- Preparación de la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**206**).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, seco y purgado, se disolvió el triflato **197**, obtenido en la reacción anterior, en 4.6 mL de THF seco y, a continuación se le añadieron 0.470 mL (0.47 mmol) de NBu₄F (disolución 1M en THF), agitándose la mezcla resultante a t.a. durante 7 h, al cabo de las cuales se observó por ccfc (AcOEt/hexano 1:2) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (3x10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2), aislándose 0.065 g (0.30 mmol, 65% desde **205**) de la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**206**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 3.43 (s, 3H, OCH₃); 3.55 (s, 3H, OCH₃); 3.56-3.58 (m, 1H, H-4); 4.25-4.30 (m, 2H, H-6 + H-7); 4.81-4.83 (m, 1H, H-1); 5.31-5.34 (m, 1H, H-5).

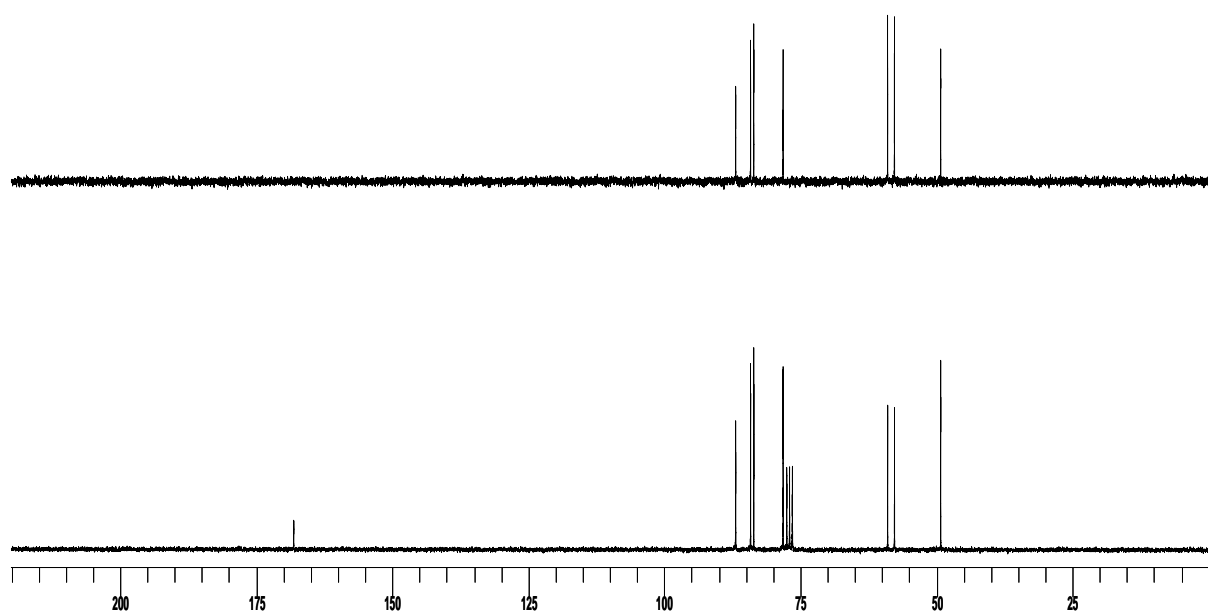
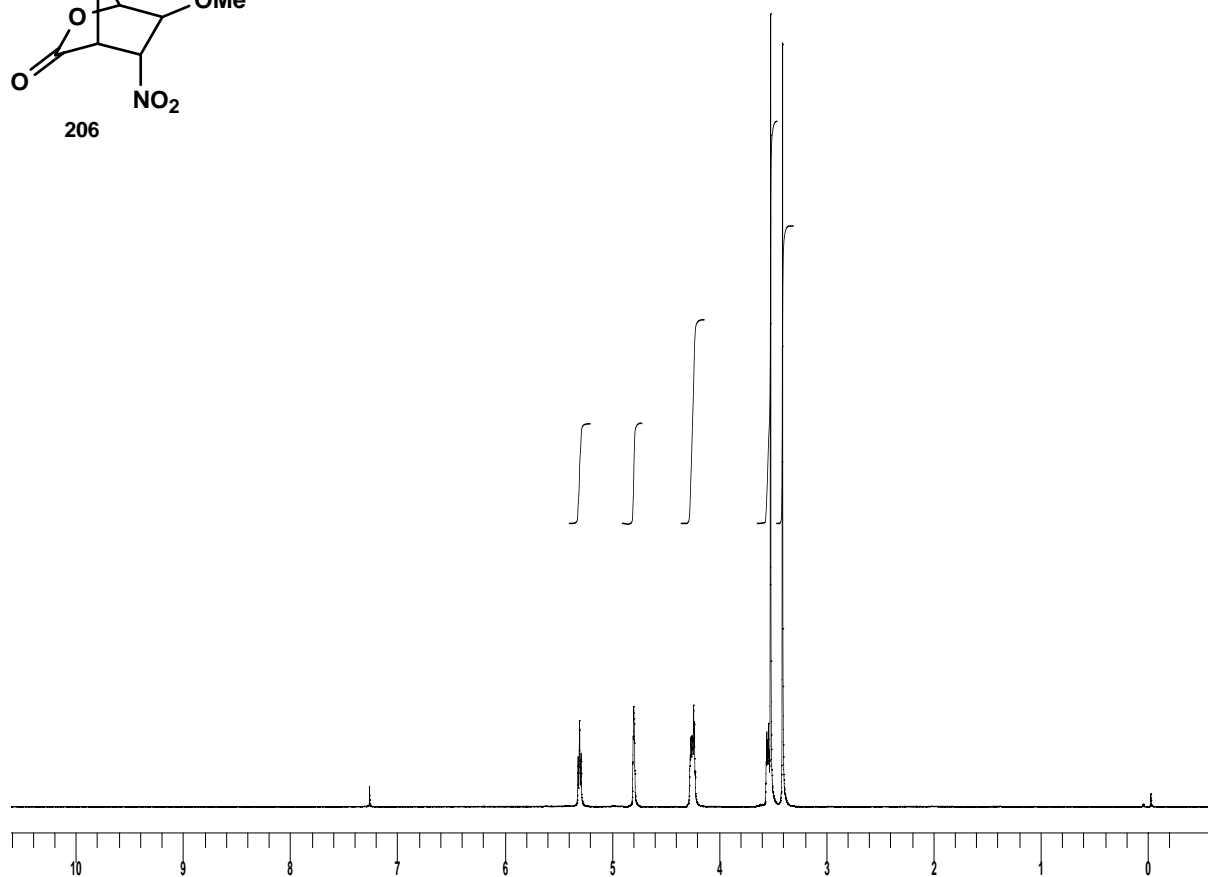
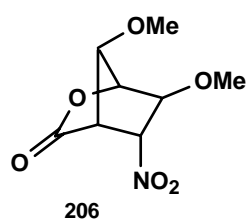
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 49.2 (CH); 57.7 (OCH₃); 58.9 (OCH₃); 78.1 (CH); 83.5 (CH); 84.1 (CH); 86.8 (CH); 168.1 (CO).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 1801 (CO); 1547, 1376 (NO₂).

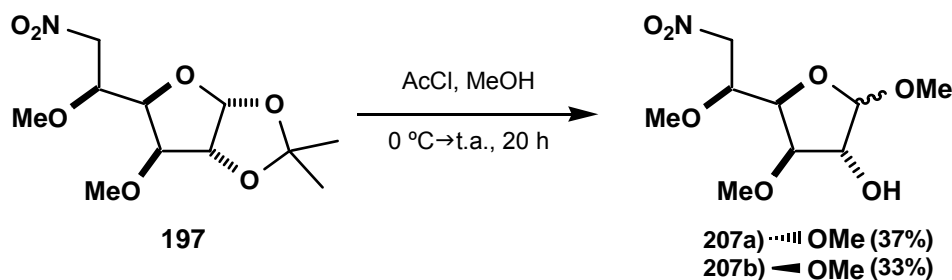
EM-IQ (m/z, %): 218 [(M+H)⁺, 100]; 200 (38); 186 (76); 142 (60), 127 (99).

[α]_D²⁵: -19.31° (c 1.16, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₈H₁₁NO₆: C 44.24, H 5.11, N 6.45; encontrado C 44.11, H 5.33, N 6.13.



5.34.- Preparación del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- β -L-idofuranósido (**207a**) y del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- α -L-idofuranósido (**207b**).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.200 g (0.72 mmol) del nitroderivado **197** en 12 mL de MeOH seco, enfriada a 0 °C, se le añadieron 0.300 mL (1.10 mmol) de AcCl, continuando con la agitación, bajo atmósfera de argón, durante 20 h, dejando que la mezcla alcance la t.a.. Al cabo de este tiempo observamos por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de dos nuevos compuestos de R_F inferior. La mezcla de reacción se neutralizó con Na_2CO_3 , se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con 20 mL de H_2O . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1), aislándose 0.0665 g (0.26 mmol, 37%) del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- β -L-idofuranósido (**207a**) y 0.0603 g (0.24 mmol, 33%) del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- α -L-idofuranósido (**207b**) como aceites amarillos.

Metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro- β -L-idofuranósido (**207a**).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 2.81 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, OH); 3.41 (s, 3H, OCH_3); 3.44 (s, 6H, 2 x OCH_3); 3.73 (dd, 1H, $J_{3,2} = 4.11$ Hz, $J_{3,4} = 5.21$ Hz, H-3); 4.07-4.21 (m, 3H, H-2 + H-4 + H-5); 4.47-4.58 (m, 2H, H-6 + H-6'), 4.94 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.7$ Hz, H-1).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 55.8 (OCH_3); 57.5 (OCH_3); 59.3 (OCH_3); 75.5 (CH); 76.1 (CH_2); 76.8 (CH); 77.6 (CH); 85.3 (CH); 101.5 (CH).

IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3497 (OH); 1551, 1382 (NO_2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +81.1 $^{\circ}$ (c 1.02, CHCl_3).

EM-IQ (m/z, %): 220 [(M-OCH₃)⁺, 100]; 156 (61); 110 (55); 99 (49).

Análisis elemental: calculado para C₉H₁₇NO₇: C 43.03, H 6.82, N 5.58; encontrado C 43.02, H 7.17, N 5.61.

Metil-6-desoxi-3,5-di-O-metil-6-nitro- α -L-idofuranósido (207b).

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 2.67 (s_{ancho}, 1H, OH); 3.39 (s, 3H, OCH₃); 3.42 (s, 3H, OCH₃); 3.53 (s, 3H, OCH₃); 3.71 (dd, 1H, $J_{3,2} = 1.3$ Hz, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, H-3); 4.17 (td, 1H, $J_{5,6} = 3.8$ Hz, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 7.4$ Hz, H-5); 4.23 (d, $J_{2,3} = 1.3$ Hz, H-2); 4.34 (dd, $J_{4,3} = 5.2$ Hz, $J_{4,5} = 7.4$ Hz, H-4); 4.53 (dd, 1H, $J_{6',5} = 7.4$ Hz, $J_{6',6} = 13.2$ Hz, H-6'); 4.62 (dd, 1H, $J_{6,5} = 3.8$ Hz, $J_{6,6'} = 13.2$ Hz, H-6); 4.83 (s, 1H, H-1).

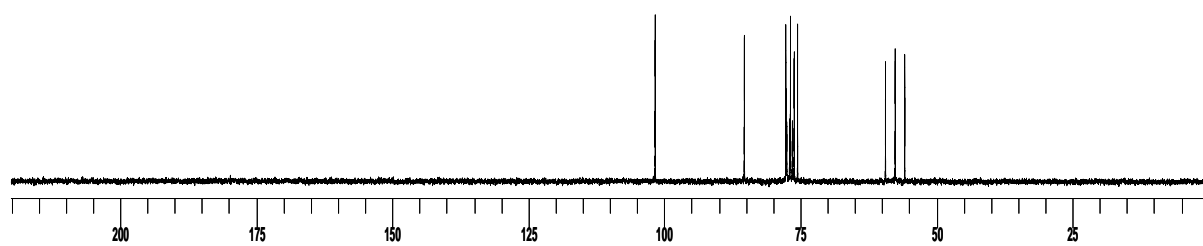
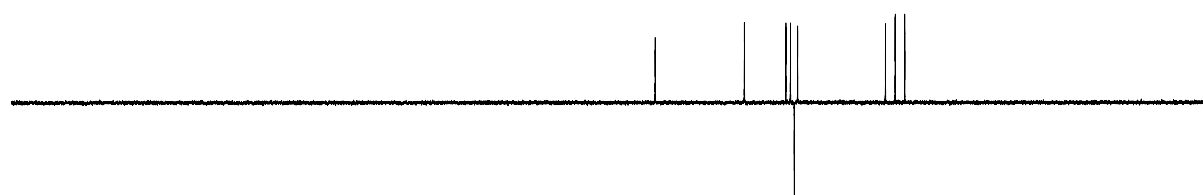
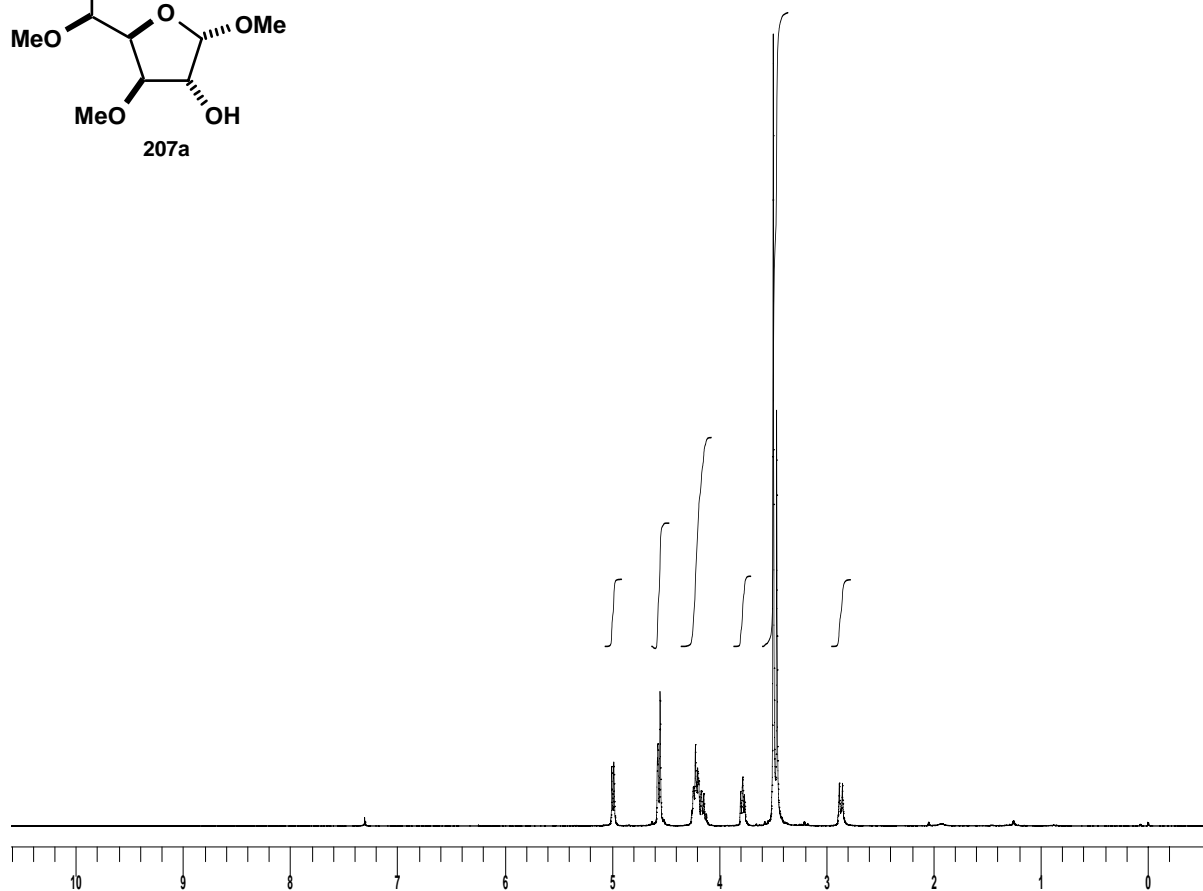
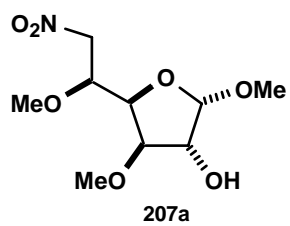
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 56.1 (OCH₃); 57.9 (OCH₃); 59.5 (OCH₃); 76.1 (CH₂); 77.1 (CH); 78.0 (CH); 81.0 (CH); 84.8 (CH); 109.9 (CH).

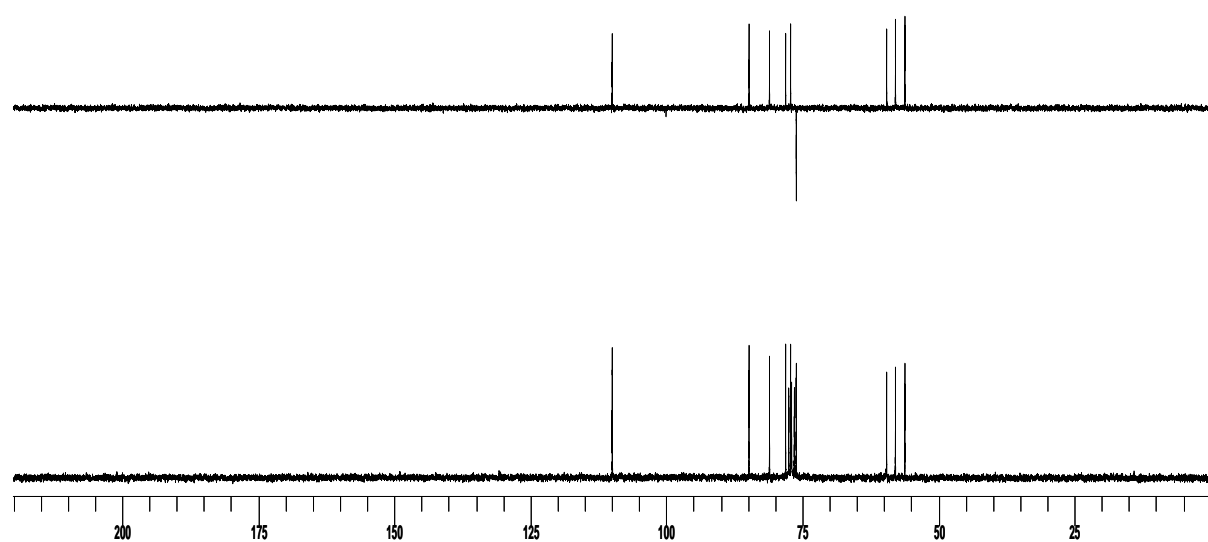
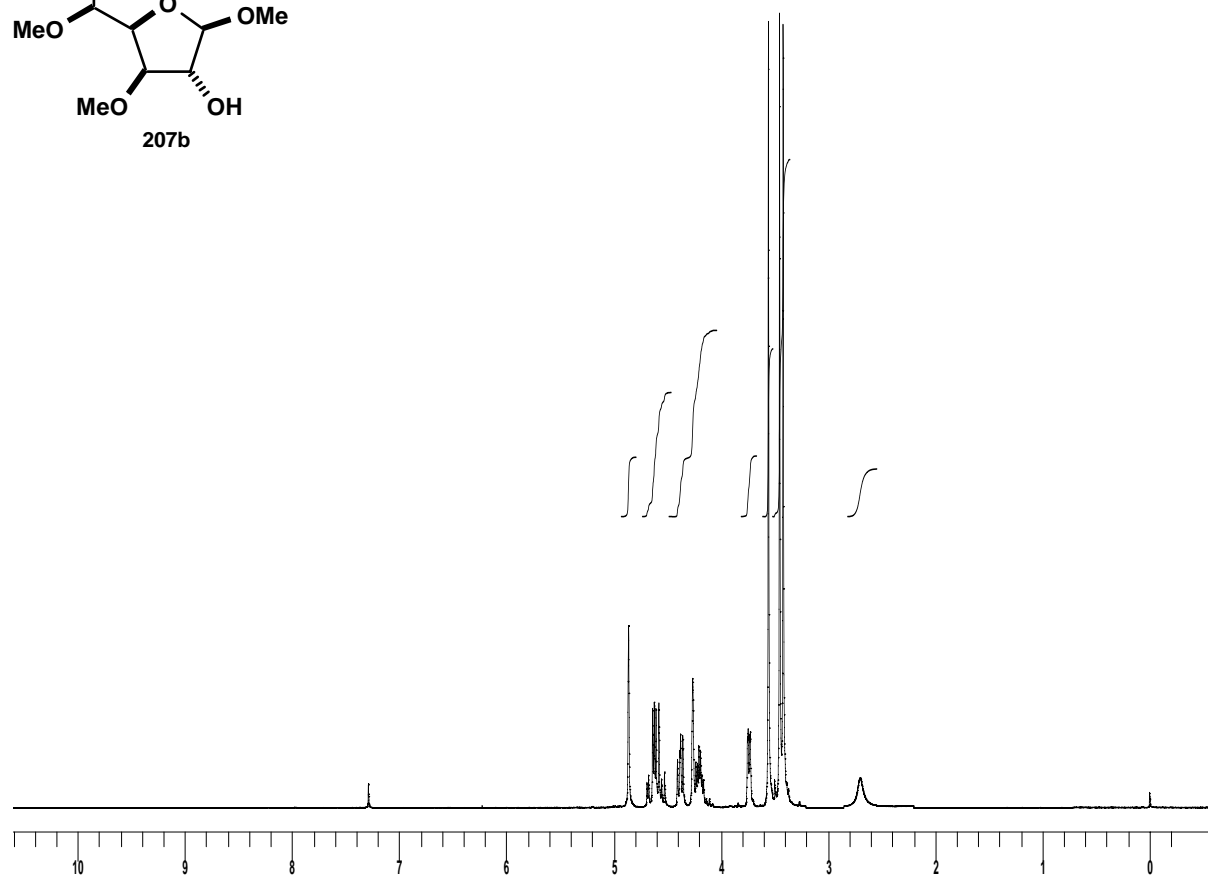
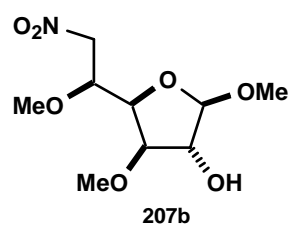
IR (v_{máx}, cm⁻¹): 3446 (OH); 1556, 1383 (NO₂).

EM-IQ (m/z, %): 220 [(M-OCH₃)⁺, 100]; 156 (71); 110 (38); 99 (44).

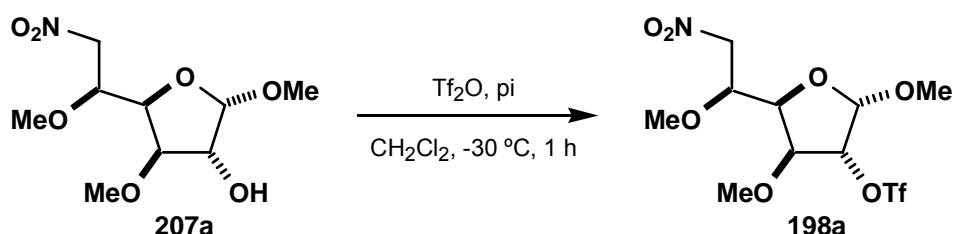
[α]_D²⁵: -146.8° (c 1.72, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₉H₁₇NO₇: C 43.03, H 6.82, N 5.58; encontrado C 42.68, H 6.74, N 5.23.



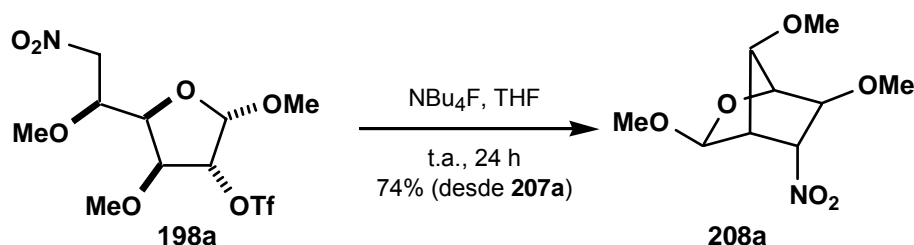


5.35.- Preparación del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (**198a**).



En un matraz de 25 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.051 g (0.203 mmol) del furanósido **207a** en 2 mL de CH₂Cl₂ seco se le añadieron 0.050 mL (0.605 mmol) de piridina seca. A la mezcla resultante, enfriada a -30 °C en un baño de CO₂/acetona, se le adicionaron 0.050 mL (0.302 mmol) de Tf₂O, continuando con la agitación a -30 °C durante 1 h, a partir de la cual, se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F superior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con 5 mL HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo el crudo del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil-β-L-idofuranósido (**198a**) como un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5.36.- Preparación del (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-3,6,7-trimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (208a).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, seco y purgado, a una disolución del triflato **198a**, obtenido en la reacción anterior, en 2.0 mL de THF seco, se le añadieron 0.200 mL (0.200 mmol) de NBu_4F (disolución 1M en THF), agitándose la mezcla resultante a t.a. durante 24 h. Al cabo de este tiempo se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la desaparición del producto de partida. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O (3x10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 0.035 g (0.150 mmol, 74% desde **207a**) del (3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-3,6,7-trimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**208a**) como aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 3.13-3.15 (m, 1H, H-4); 3.35 (s, 3H, OCH_3); 3.39 (s, 3H, OCH_3); 3.49 (s, 3H, OCH_3); 4.13-4.15 (m, 1H, H-7); 4.31 (S_{ancho} , 1H, H-1); 4.38-4.41 (m, 1H, H-6); 4.61 (s, 1H, H-3); 5.02-5.05 (m, 1H, H-5).

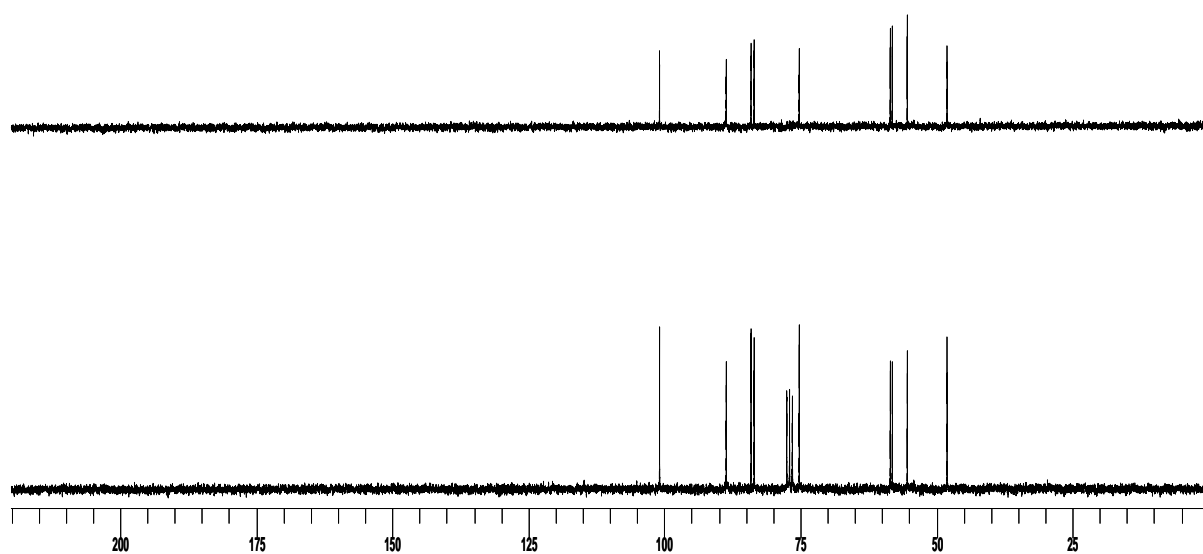
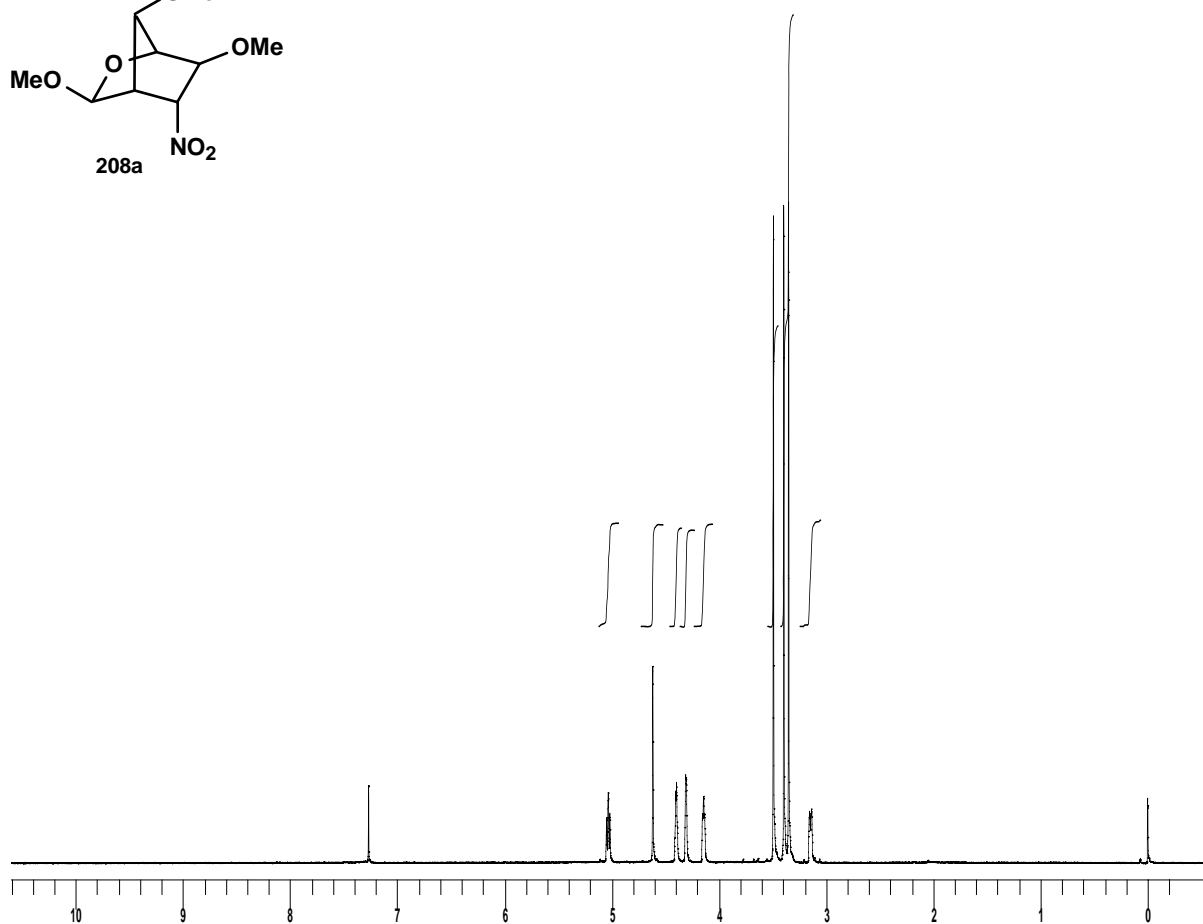
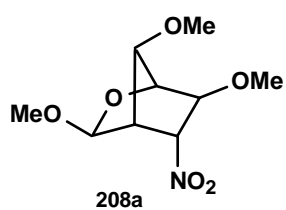
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 48.0 (CH); 55.3 (OCH_3); 58.1 (OCH_3); 58.4 (OCH_3); 75.2 (CH); 83.5 (CH); 84.0 (CH); 88.6 (CH); 100.8 (CH).

IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1546, 1371 (NO_2).

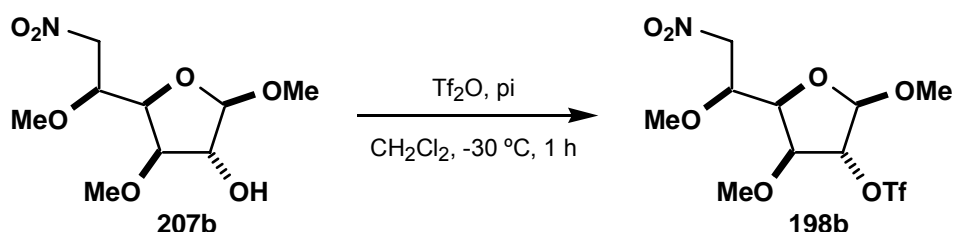
EM-IQ (m/z , %): 234 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100]; 233 [$(\text{M})^+$, 3]; 202 [$(\text{M}-\text{OCH}_3)^+$, 98]; 171 (31).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: +43.10° (c 0.78 en CHCl_3).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C 46.35, H 6.48, N 6.01; encontrado C 46.65, H 6.14, N 5.66.

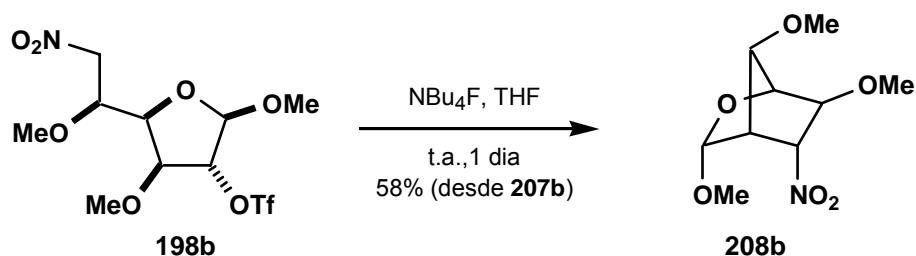


5.37.- Preparación del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil- α -L-idofuranósido (**198b**).



En un matraz de 25 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.050 g (0.200 mmol) del furanósido **207b** en 2 mL de CH_2Cl_2 seco se le añadieron 0.050 mL (0.600 mmol) de piridina seca. A la mezcla resultante, enfriada a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de CO_2 /acetona, se le adicionaron 0.050 mL (0.300 mmol) de Tf_2O , continuando con la agitación a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, a partir de la cual, se observó por ccf (AcOEt /hexano 1:1) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F superior. Se eliminó el disolvente en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con 5 mL HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x10 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo así el crudo del metil-6-desoxi-3,5-di-*O*-metil-6-nitro-2-*O*-trifluorometanosulfonil- α -L-idofuranósido (**198b**) como un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5.38.- Preparación del (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3,6,7-trimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (208b).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, seco y purgado, a una disolución del triflato **198b**, obtenido en la etapa anterior, en 2.0 mL de THF seco se le añadieron 0.200 mL (0.200 mmol) de NBU_4F (disolución 1M en THF), agitándose la mezcla resultante a t.a. durante 1 día. Por ccf (AcOEt/hexano 1:3) se observó la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O (3x10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 0.027 g (0.115 mmol, 58% desde **207b**) del (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3,6,7-trimetoxi-5-nitro-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (**208b**) como aceite amarillo.

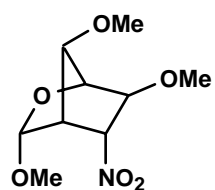
RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 3.29 (s, 3H, OCH_3); 3.39 (s, 3H, OCH_3); 3.43-3.46 (m, 1H, H-4); 3.53 (s, 3H, OCH_3); 3.99-4.01 (m, 1H, H-7); 4.32-4.33 (m, 1H, H-1); 4.40-4.42 (m, 1H, H-6); 4.90-4.93 (m, 1H, H-5); 5.01 (d, 1H, $J_{3,4} = 2.4$ Hz, H-3).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 46.7 (CH); 55.9 (OCH_3); 57.8 (OCH_3); 58.5 (OCH_3); 77.1 (CH); 81.5 (CH); 83.7 (CH); 87.8 (CH); 102.2 (CH).

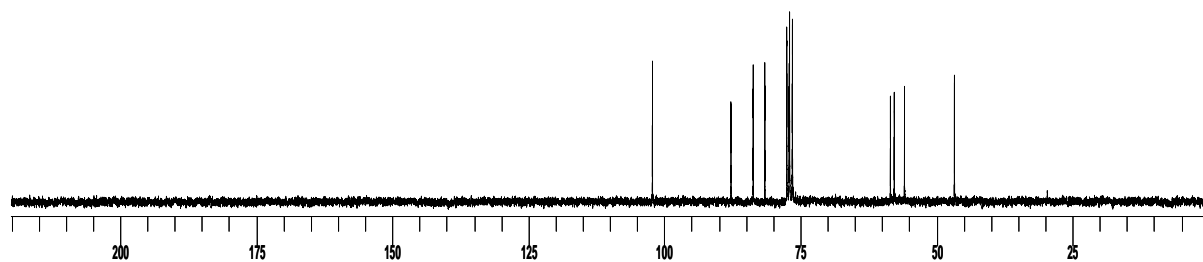
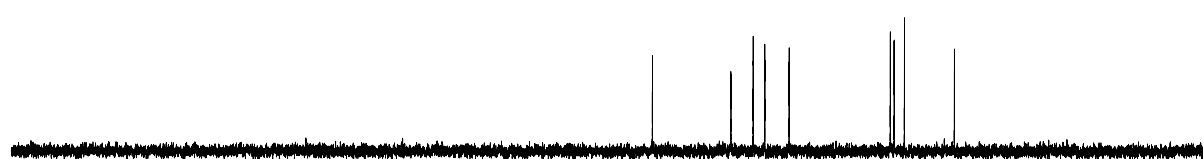
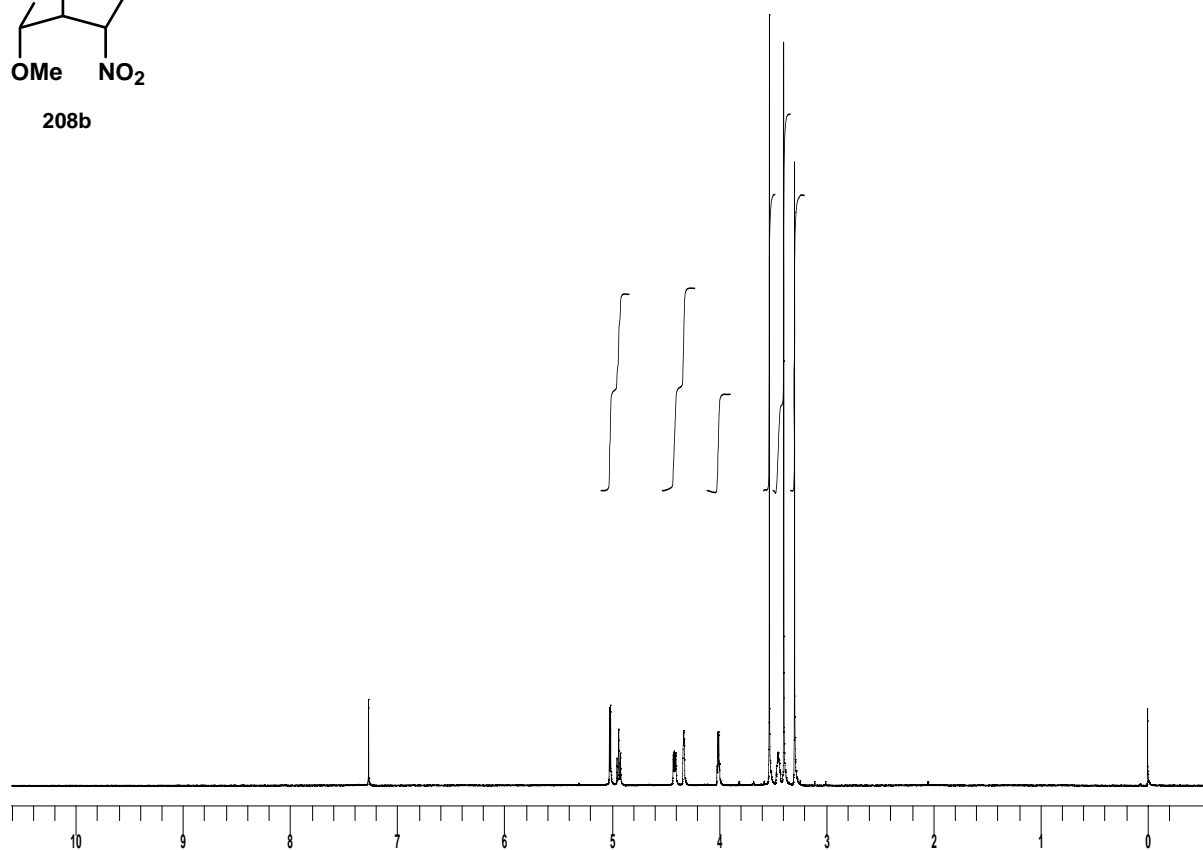
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1549, 1373 (NO_2).

EM-IQ (m/z, %): 234 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 55]; 202 [$(\text{M}-\text{OCH}_3)^+$, 100]; 170 (42).

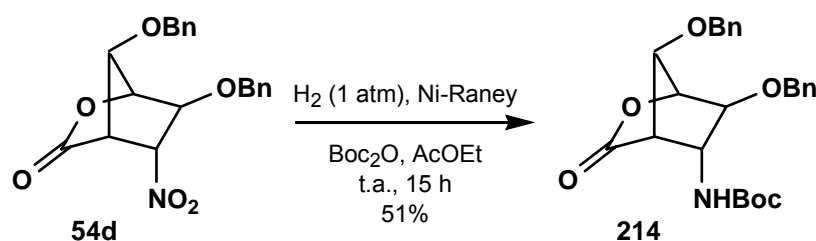
$[\alpha]_D^{23}$: -76.0° (c 0.43 en CHCl_3).



208b



5.39.- Preparación de la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**214**).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 210 mg (0.57 mmol) del oxabicyclo **54d** en 2.8 mL de AcOEt, y una vez añadidos 136 mg (0.62 mmol) de anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo, se desoxigenó bajo atmósfera de argón. A continuación se añadieron 3.2 mL (150% en peso) de una suspensión acuosa de Ni-Raney (100g/1000mL), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno ($P = 1 \text{ Atm}$) durante 15 h, a partir de las cuales se filtró a través de celita y la disolución se lavó con H_2O (2x10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 128 mg (0.29 mmol, 51%) de la (5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-dibenciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**214**) como un sólido amorfo de color blanco.

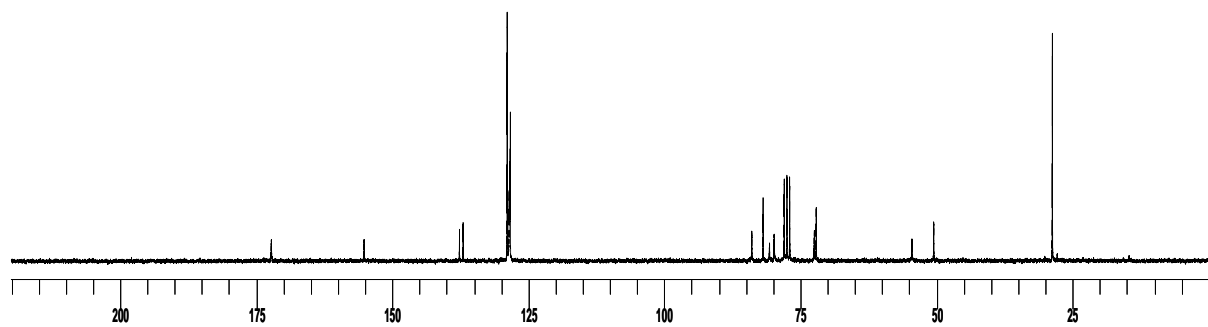
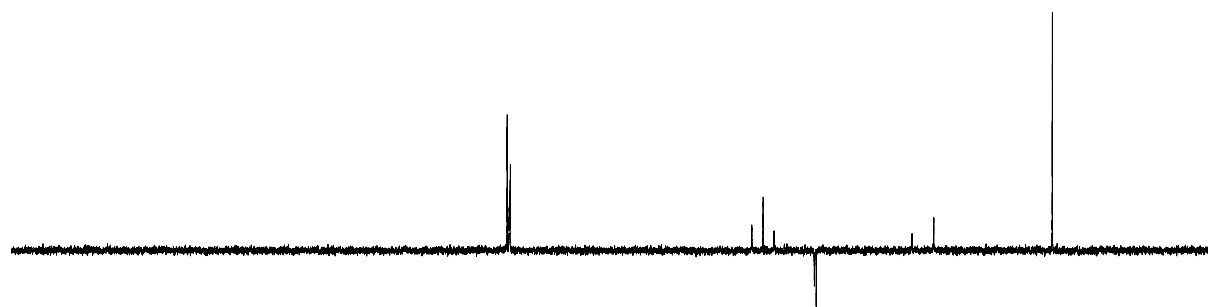
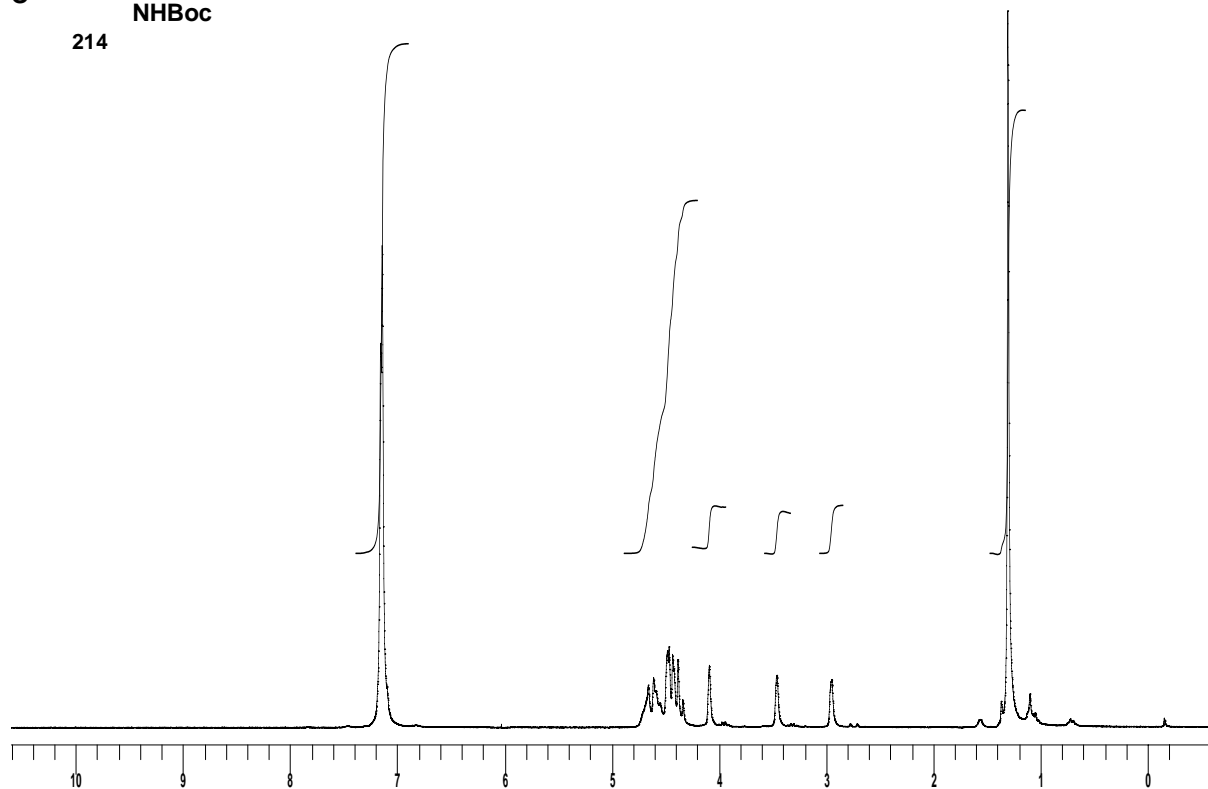
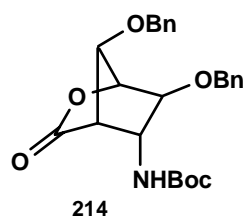
RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.46 (s, 9H, 3 x CH_3); 3.10 (s_{ancho} , 1H, H-4); 4.24 (s_{ancho} , 1H, H-7); 4.24 (s_{ancho} , 1H, H-6); 4.49-4.81 (m, 7H, H-1 + H-5 + 2 x CH_2Ph + NH); 7.29-7.31 (m, 10H, 10 x H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 28.2 (3 x CH_3); 50.0 (CH); 54.0 (CH); 71.6 (CH_2); 71.9 (CH_2); 79.3 (CH); 80.2 (C); 81.3 (CH); 83.45 (CH); 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.4 (10 x C_{ArH}); 136.5 (C_{Ar}); 137.1 (C_{Ar}); 154.7 (CO); 171.7 (CO).

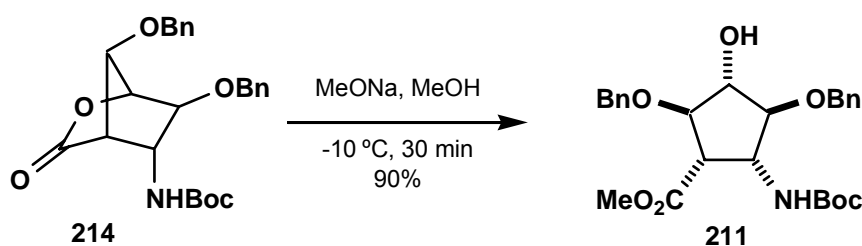
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1816 (CO); 1693 (CO), 1511 (N-C=O).

EM-IQ (m/z , %): 440 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 11]; 439 [$(\text{M})^+$, 2]; 340 (100); 181 (91); 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 97].

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: +13.3° (c 0.6, CHCl_3).



5.40.- Preparación del (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-benciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**211**).



En un matraz de fondo de redondo de 10 mL a una disolución de 33 mg (0.075 mmol) del bicyclo **214** en 1 mL de MeOH, enfriada a -10 °C, se le añadieron 20 mg (0.037 mmol) de MeONa y la mezcla resultante se agitó durante 30 min, a partir de los cuales se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida y la formación de un nuevo compuesto de R_F inferior. El disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor y el residuo obtenido se disolvió en 10 mL de AcOEt y se lavó con H₂O (3x5mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:3) aislándose 32 mg (0.064 mmol, 90%) del (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-benciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**211**) como un sólido amorfo de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.38 (s, 9H, 3 x CH₃); 2.48 (*s*_{ancho}, 1H, OH); 3.25 (*s*_{ancho}, 1H, H-1); 3.62 (s, 3H, OCH₃); 3.64-3.70 (m, 1H, H-4); 4.02-4.04 (m, 2H, H-2 + H-3); 4.28-4.35 (m, 1H, H-5); 4.50 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, CHPh); 4.55 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, CHPh); 4.60 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.68 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHPh); 4.93 (d, 1H, $J_{\text{NH},5} = 8.3$, NH); 7.21-7.30 (m, 10H, 10 x H-Ph).

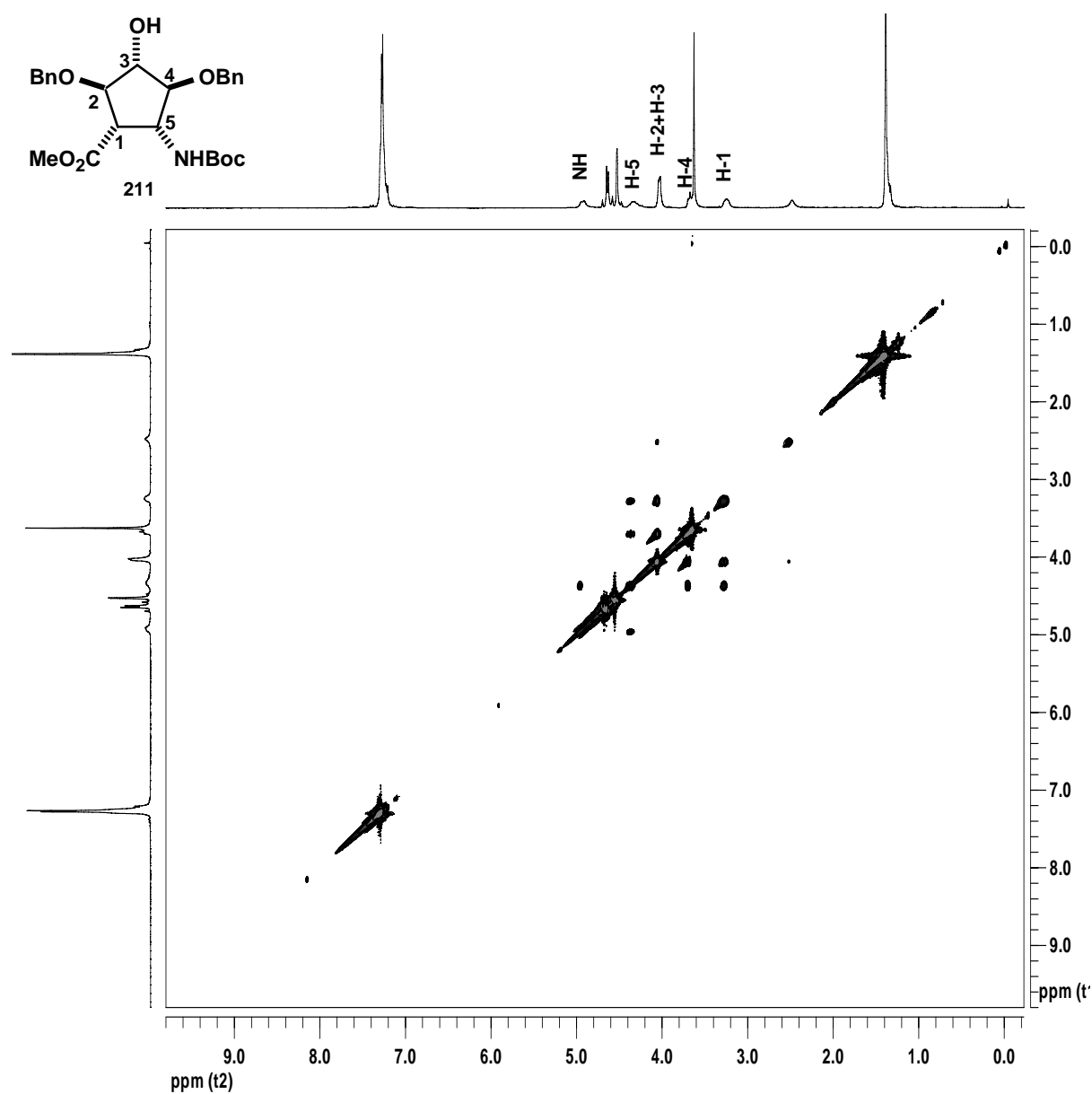
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 28.2 (3 x CH₃); 50.7 (CH); 52.1 (OCH₃); 53.6 (CH); 72.1 (2 x CH₂); 80.0 (CH); 84.0 (CH); 86.1 (CH); 127.7 (5 x C_{Ar}H); 128.4 (5 x C_{Ar}H); 137.7 (C_{Ar}); 137.9 (C_{Ar}); 154.9 (CO); 172.8 (CO).

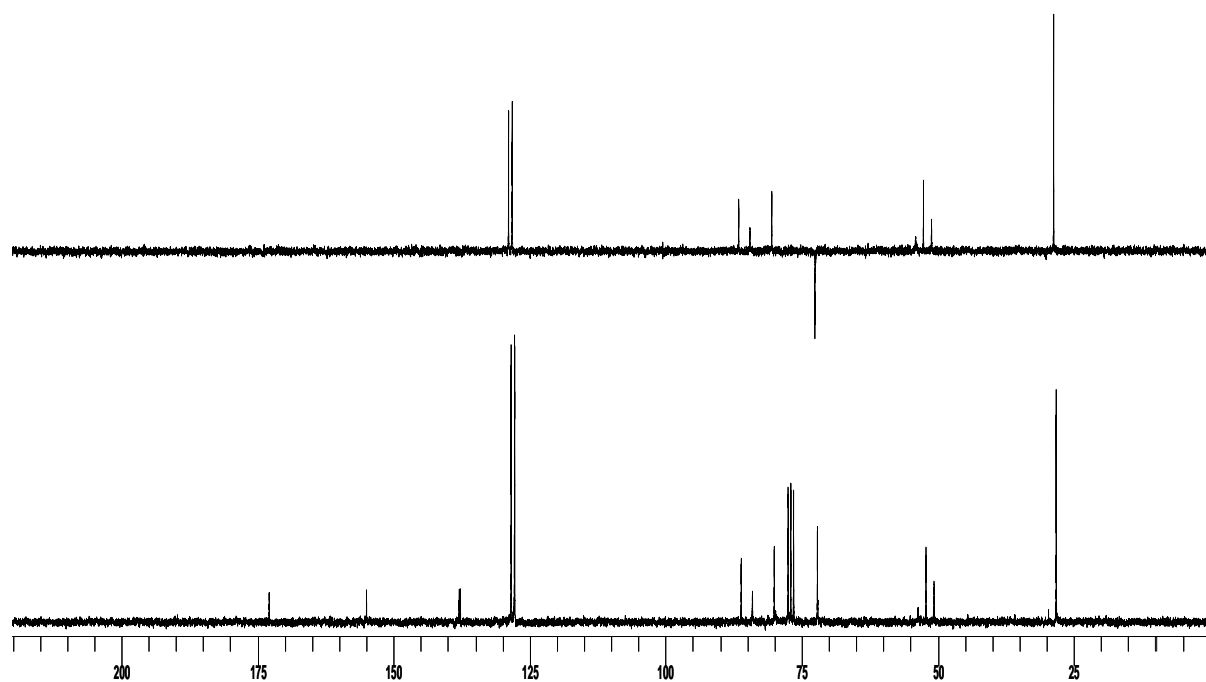
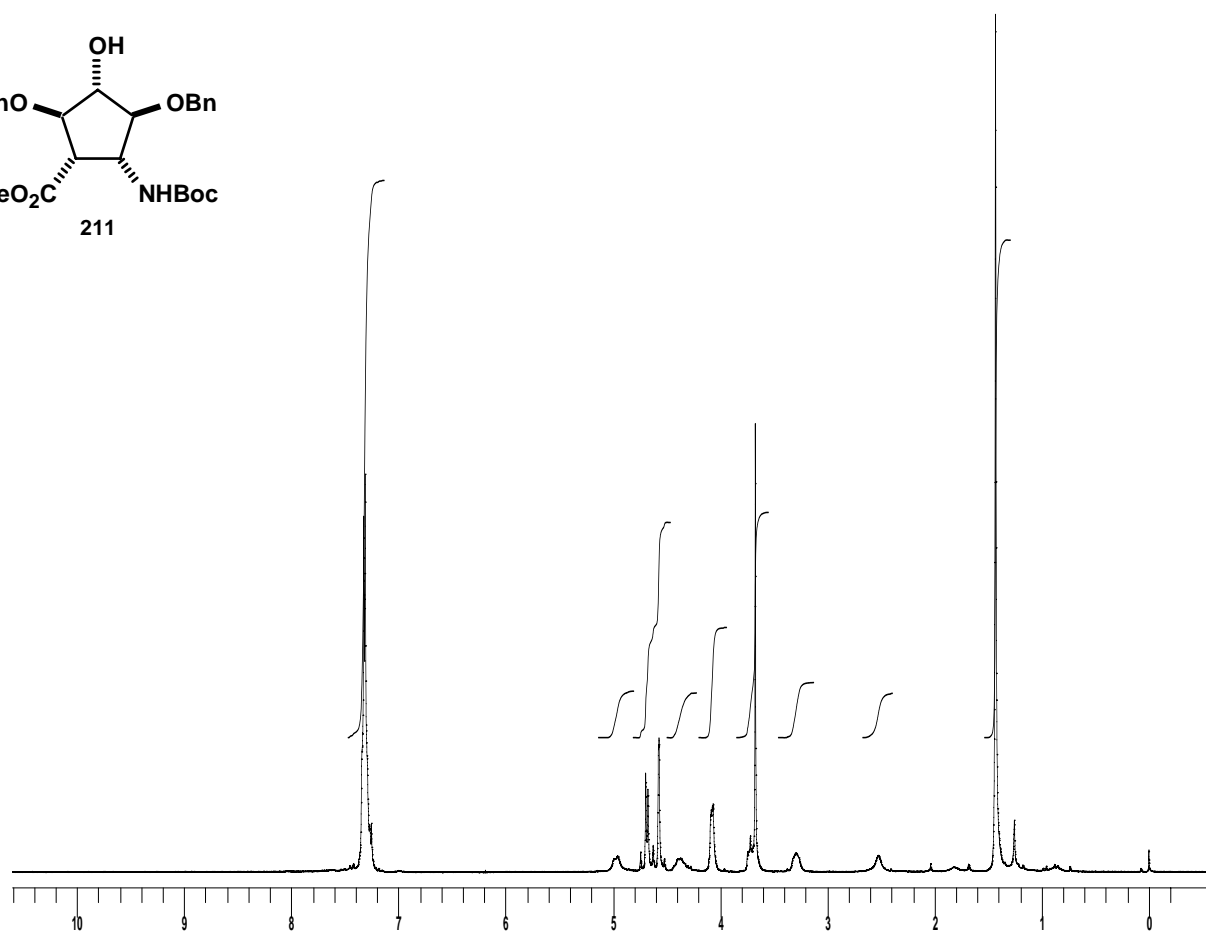
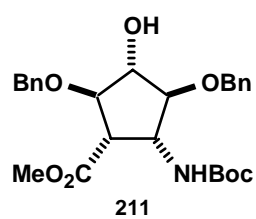
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3389 (NH, OH); 1733 (CO); 1697 (CO); 1518 (N-C=O).

EM-IQ (m/z, %): 473 [(M+2H)⁺, 22]; 472 [(M+H)⁺, 41]; 372 [(M-Boc)⁺, 100]; 91 [(PhCH₂)⁺, 97]. $[\alpha]_D^{23}$: -24.9° (c 0.6, CHCl₃).

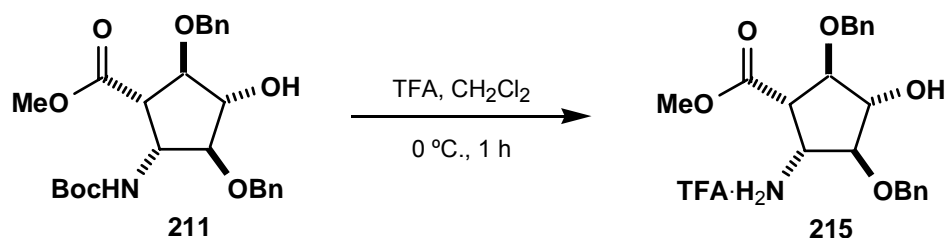
Análisis elemental: calculado para C₂₆H₃₃NO₇: C 66.22, H 7.05, N 2.97; encontrado C 66.19, H 7.17, N 2.93.

COSY



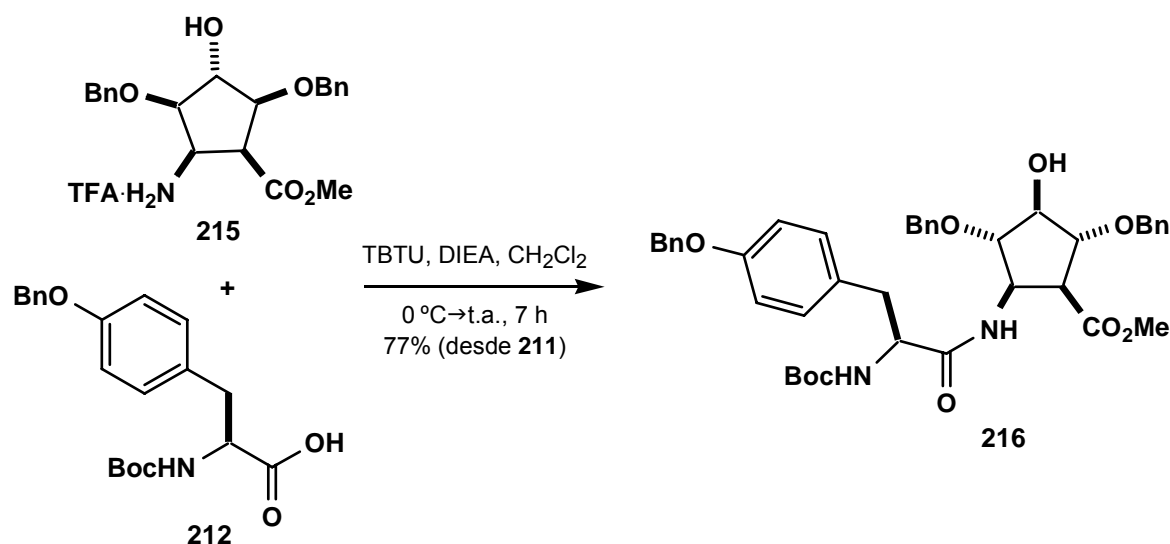


5.41.- Preparación del (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,4-dibenciloxi-5-carboximetil-3-hidroxiciclopentilaminotrifluoroacetato (**215**).



En un matraz de fondo redondo de 10 mL a una disolución de 50 mg (0.10 mmol) del aminoácido **211** en 1 mL de CH₂Cl₂ seco, enfriada a 0 °C, se le añadieron 0.38 mL de TFA. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo atmósfera de argón durante 1 h, observándose por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida. El disolvente se eliminó en el rotavapor a sequedad, se coevaporó el residuo obtenido con tres porciones de 5 mL de tolueno para eliminar las trazas de ácido. Se obtuvo así el crudo del (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,4-dibenciloxi-5-carboximetil-3-hidroxiciclopentilaminotrifluoroacetato (**215**) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5.42.- Preparación del dipéptido Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo) (**216**).



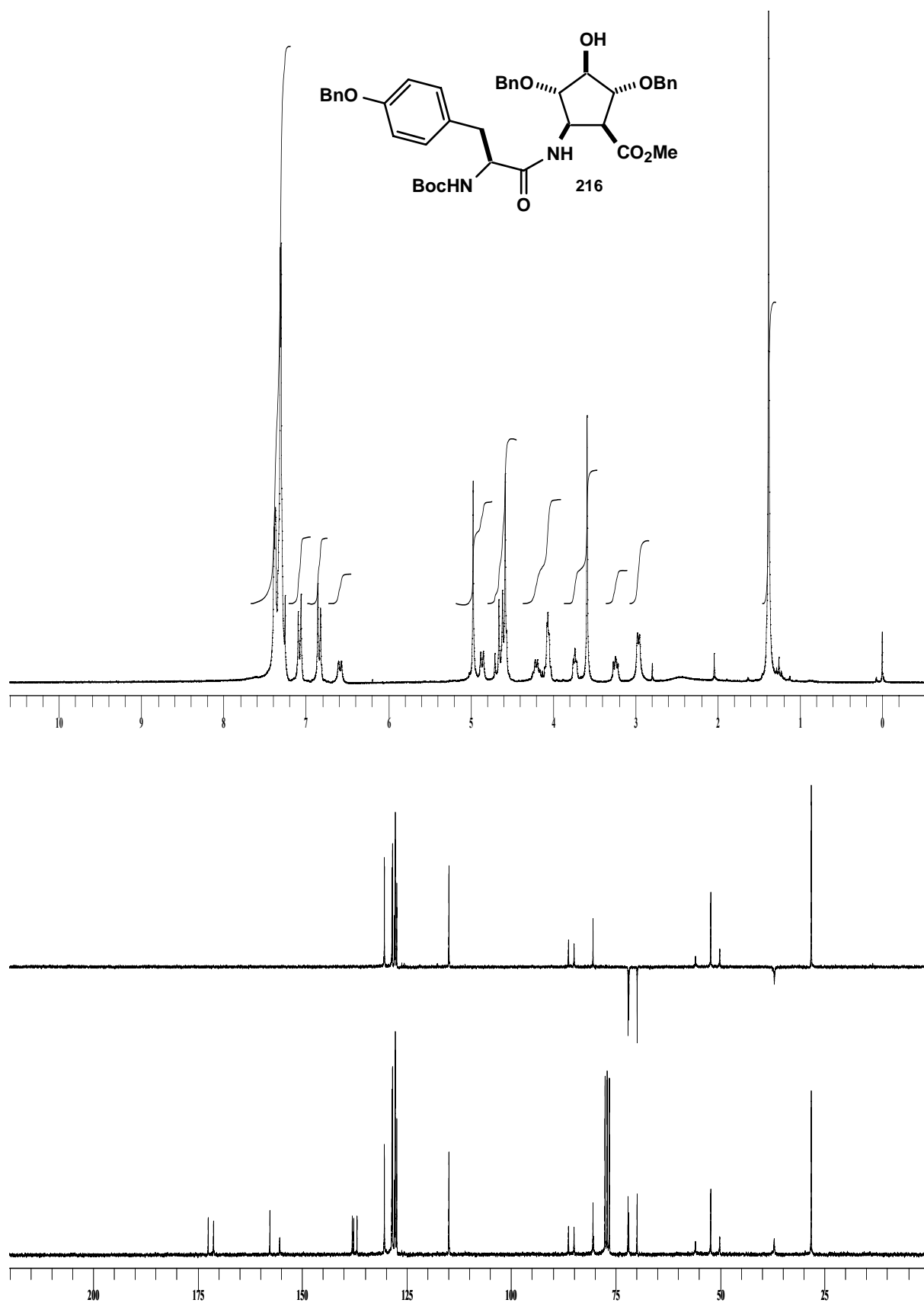
En un matraz de fondo redondo de 10 mL a una disolución de 50 mg (0.12 mmol) del Boc-Tyr-(Bn)-OH **212** en 1 mL de CH₂Cl₂ seco, enfriada a 0 °C, se le añadió 54 mg (0.17 mmol) de TBTU. La mezcla resultante se agitó a 0 °C bajo atmósfera de argón durante 1 h, a partir de la cual se le adicionó una disolución del compuesto **215**, obtenido en el proceso anterior, en 1 mL de CH₂Cl₂ seco y 75 µL (0.42 mmol) de DIEA. La mezcla de reacción se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 6 h, el disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor y el residuo obtenido se disolvió en AcOEt (10 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvo así un residuo del que por precipitación en AcOEt/Hexano se aislaron 60 mg (0.08 mmol, 77% desde **211**) del dipéptido Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo) (**216**) como un sólido amorfo de color blanco.

RMN-¹H (CD₃OD, 250 MHz, ppm): 1.38 (s, 3 x Boc-CH₃); 2.94-2.97 (m, 2H, Tyr-CH₂); 3.21-3.26 (m, 1H, aa-H-1); 3.58 (s, 3H, aa-OCH₃); 3.71-3.75 (m, 1H, aa-H-4); 4.03-4.07 (m, 2H, aa-H-3 + aa-H-5); 4.15-4.24 (m, 1H, aa-H-2); 4.56-4.70 (5H, Tyr-H + 2 x aa-CH₂Ph); 4.86 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, aa-NH); 4.58 (d, *J* = 7.6 Hz, Tyr-NH); 4.96 (s, 2H, Tyr-CH₂Ph); 6.84 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2 x H-Ph); 7.07 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2 x H-Ph); 7.25-7.38 (m, 15H, 15 x H-Ph).

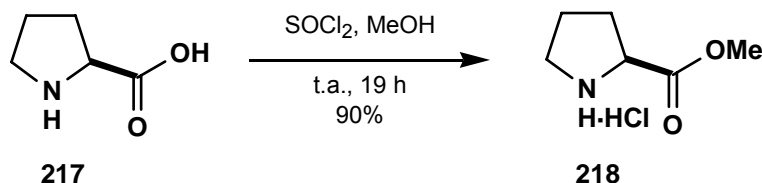
RMN-¹³C (CD₃OD, 62.5 MHz, ppm): 28.1 (3 x CH₃); 37.1 (CH₂); 50.0 (CH); 52.2 (OCH₃); 55.8 (2 x CH); 69.8 (CH₂); 71.8 (CH₂); 72.0 (CH₂); 80.2 (C); 80.3 (CH); 84.9 (CH); 86.2 (CH); 114.8, 127.3, 127.6, 127.7, 127.9, 128.3, 128.4, 128.5, 130.3 (19 x C_{Ar}H); 136.8, 137.6, 137.9 (4 x C_{Ar}); 155.3 (C); 157.6 (CO); 171.1 (CO); 172.4 (CO).

IR (NaCl, ν_{máx}, cm⁻¹): 1660, 1685, 1717 (3 x CO), 3351 (NH, OH).

HRMS (ES) calculado para C₄₂H₄₉N₂O₉ (MH⁺): 725.3432. Encontrado: 725.3431. Δm=1x10⁻⁴



5.43.- Preparación del éster metílico del hidrocloreto de prolina (**218**).

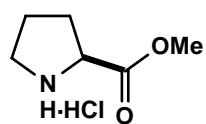


En un matraz de fondo redondo de 100 mL, seco y purgado, a una disolución de 1.50 g (13.03 mmol) de L-prolina **217** en 13 mL de MeOH seco, enfriada a 0 °C, se le adicionaron 2.5 mL (33.87 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 19 h, a partir de las cuales se observó por ccf (CHCl₃/MeOH/AcOH/H₂O 60:30:5:3) la desaparición de producto de partida y la formación de un compuesto de R_F superior. El disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor, coevaporando con tolueno (25 mL) para eliminar los residuos de cloruro de tionilo. Se obtuvieron 1.90 g (11.72 mmol, 90%) del éster metílico del hidrocloreto de prolina **218**, como un aceite espectroscópicamente puro.

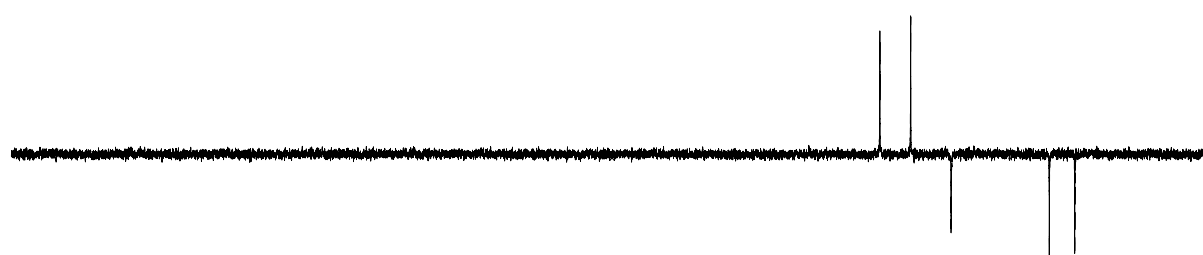
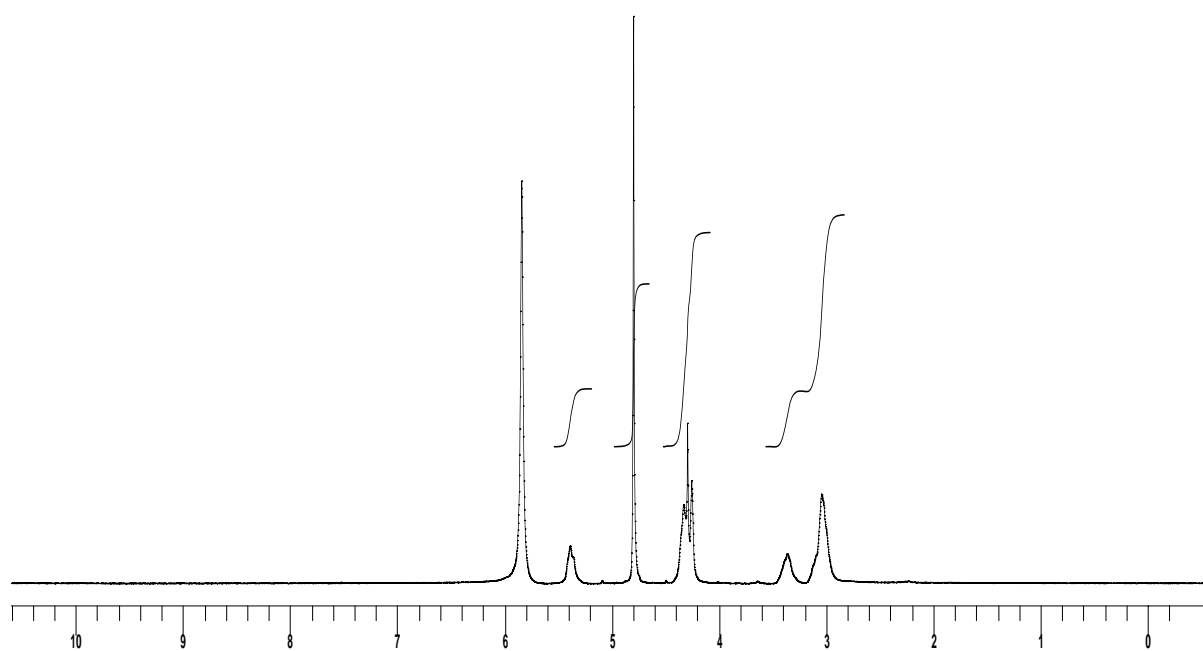
RMN-¹H (CD₃OD, 250 MHz, ppm): 2.04 (s_{ancho}, 3H, H_β + H_γ + H_{γ'}); 2.36 (s_{ancho}, 1H, H_{β'}); 3.25-3.30 (m, 3H, H_α + H_δ + H_{δ'}); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 4.29 (s_{ancho}, 1H, NH).

RMN-¹³C (CD₃OD, 62.5 MHz, ppm): 24.6 (CH₂); 29.3 (CH₂); 47.4 (CH₂); 54.7 (OCH₃); 60.4 (CH); 169.7(CO).

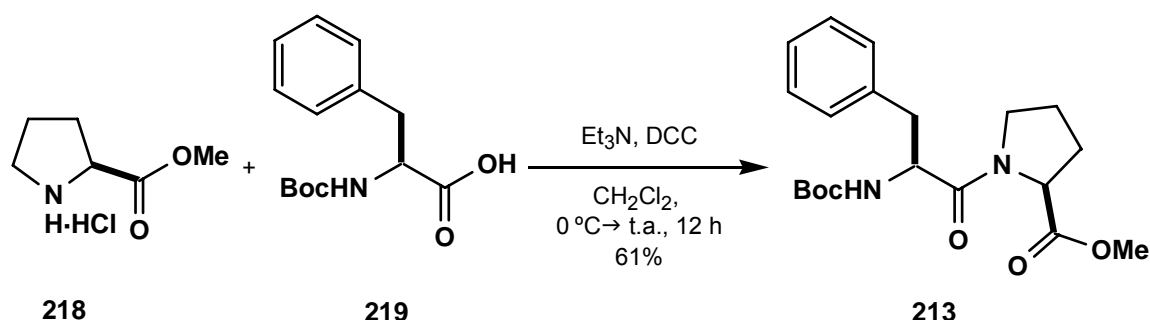
HRMS (EI⁺) calculado para (C₆H₁₁NO₂)⁺: 129.0790. Encontrado: 129.0788. Δm=2x10⁻⁴



218



5.44.- Preparación de Boc-Phe-Pro-OMe (**213**).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL a una disolución de 1.05 g (3.98 mmol) de Boc-Phe-OH (**219**) y 0.66 g (3.98 mmol) del éster metílico del hidrocloreuro de prolina (**218**) en 3 mL de CH_2Cl_2 se le añadieron 0.60 mL (4.18 mmol) de Et_3N . A la suspensión resultante, enfriada a 0°C , se le adicionó una disolución de 0.90 mg (4.30 mmol) de DCC en 12 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y a t.a. durante 11 h y se filtró a través de celita lavando con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de HCl del 10% (50 mL), con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) aislándose 0.92 g (2.45 mmol, 61%) de Boc-Phe-Pro-OMe (**213**).

RMN- ^1H (CD_3OD , 250 MHz, ppm): 1.38 (1.42, s, 3 x CH_3); 1.88-1.99 (m, 3H, Pro- H_β + Proc- H_γ + Pro- H_γ); 2.11-2.19 (m, 1H, Pro- H_β); 2.86-2.95 (m, 1H, Phe- H_β); 3.02-3.22 (m, 2H, Phe- H_β + Pro- H_δ); 3.51-3.63 (m, 1H, Pro- H_δ); 3.75 (3.69, s, 3H, OCH_3); 4.47-4.52 (m, 1H, Pro- H_α); 4.59-4.69 (m, 1H, Phe- H_α); 5.23-5.27 (5.37-5.41, m, 1H, NH); 7.23-7.30 (m, 5H, 5 x H-Ph)

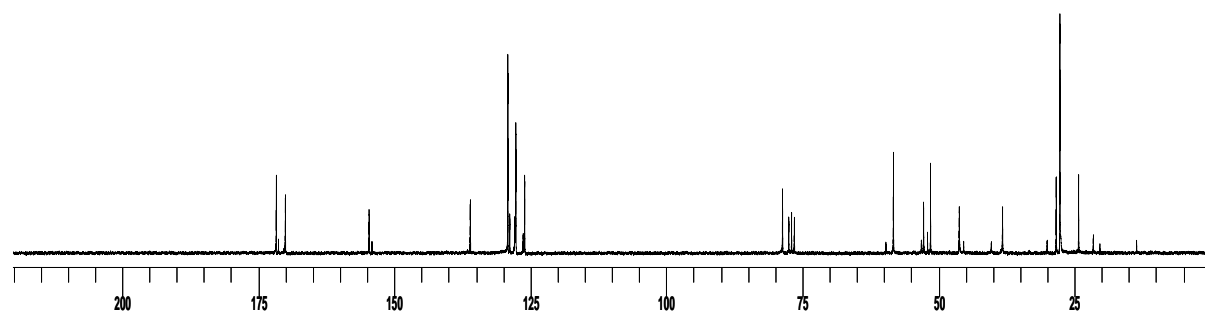
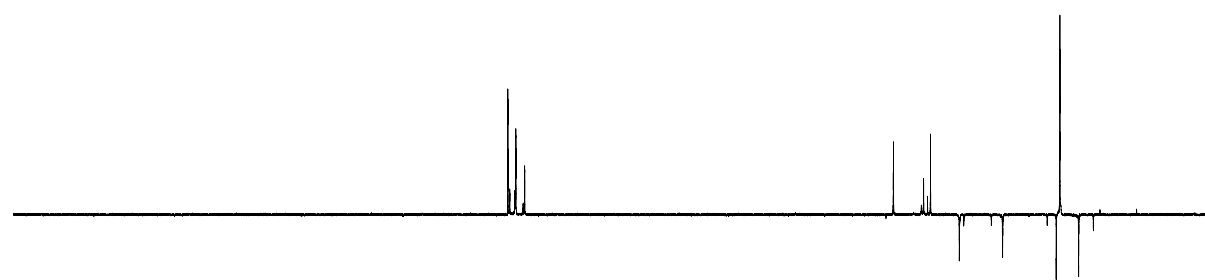
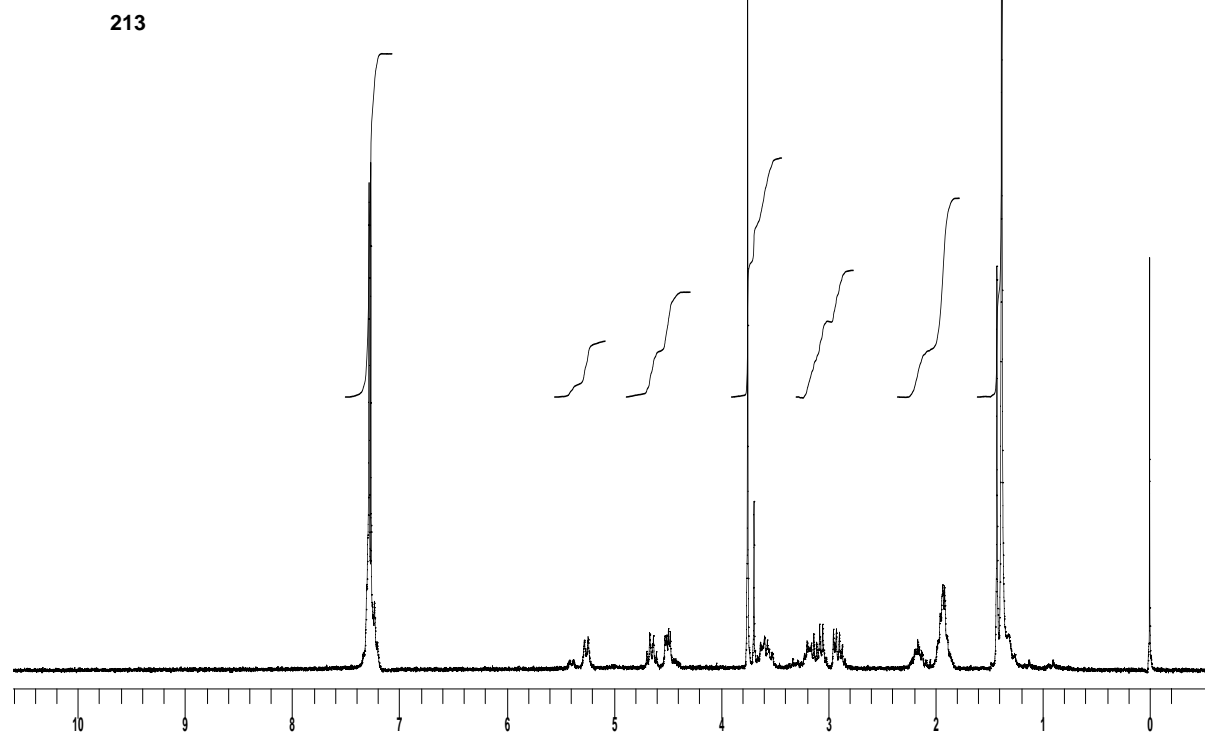
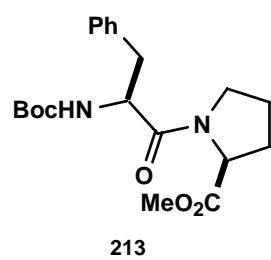
RMN- ^{13}C (CD_3OD , 62.5 MHz, ppm): 24.2 (21.5, CH_2); 27.6 (3 x CH_3); 28.3 (30.0, CH_2); 46.1 (45.3, CH_2); 51.4 (52.0, OCH_3); 52.7 (53.1, CH); 58.2 (59.6, CH); 78.6 (C); 126.0 (126.3, 2 x C_{ArH}); 127.6 (127.8, C_{ArH}); 129.1 (128.7, 2 x C_{ArH}); 136.0 (C_{Ar}); 154.6 (154.0, CO); 170.0 (170.2, CO); 171.6 (171.2, CO).

Nota: señales del rotámero minoritario dentro del paréntesis.

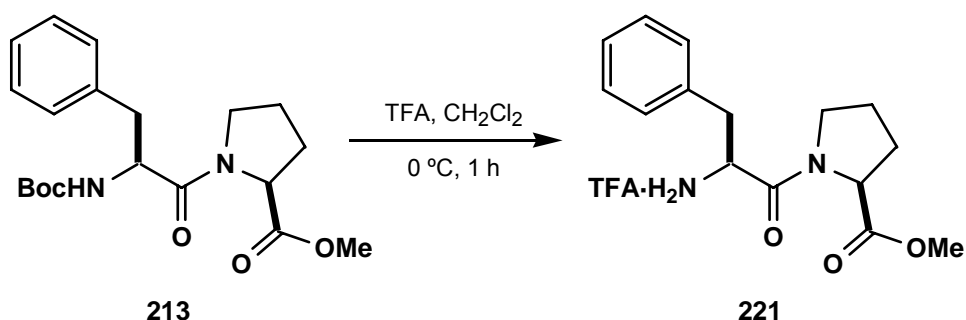
IR (NaCl , $\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1750, 1736, 1694 (3 x CO).

HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+): 376.1998. Encontrado: 376.1992. $\Delta m = 6 \times 10^{-4}$.

$[\alpha]_D^{26}$: -35.8° (c 1.0, CHCl_3).

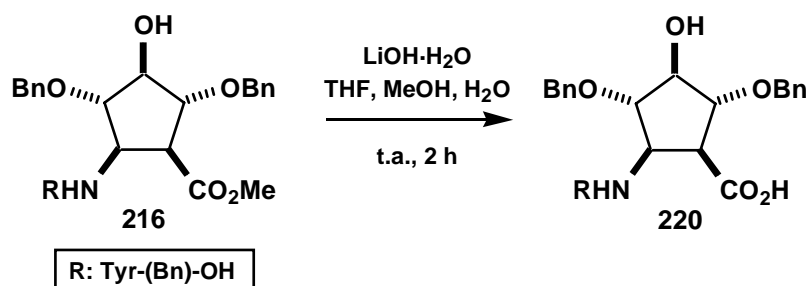


5.45.- Preparación de Phe-Pro-OMe (**221**).



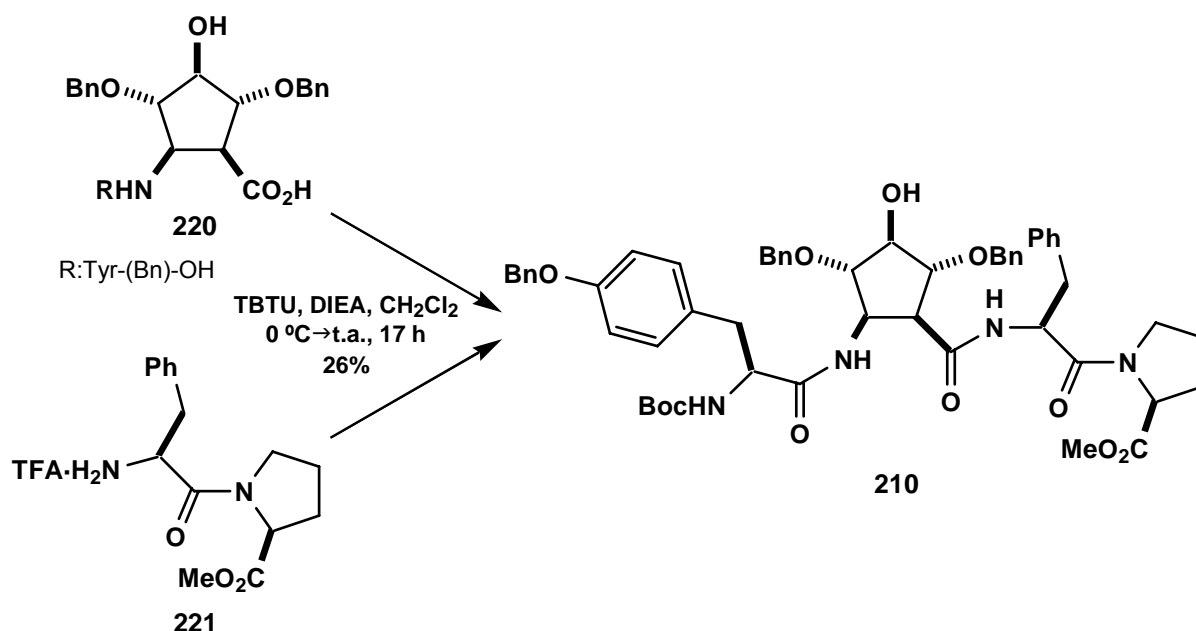
En un matraz de fondo redondo de 10 mL, a una disolución de 16 mg (0.044 mmo) del dipéptido **213** en 320 μL de CH_2Cl_2 , enfriada a 0 $^{\circ}\text{C}$, se le añadieron 160 μL de TFA. La mezcla de reacción se agitó a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, a partir de la cual se observó por ccf (AcOEt/hexano 2:1) la desaparición del producto de partida. El disolvente se eliminó en el rotavapor, coevaporando con tolueno (3x5mL). Se obtuvo así el crudo del compuesto **221** que se usó directamente en la siguiente reacción.

5.46.- Preparación de Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxil)-OH (**220**).



En un matraz de fondo redondo de 10 mL, a una disolución de 30 mg (0.04 mmol) del dipéptido **216** en 400 μL de THF se le adicionó una disolución de 15 mg (0.36 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 510 μL de una mezcla 2:1 $\text{MeO}-\text{H}_2\text{O}$. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas, a partir de las cuales se observó por ccfc ($\text{AcOEt}/\text{hexano}$ 1:2) la desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se acidificó con una resina ácido (Dowex-50w), se filtró lavando con AcOEt y el líquido filtrado se concentró a sequedad en el rotavapor, aislándose el crudo del Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxil)-OH (**220**) que se usó directamente en la siguiente reacción.

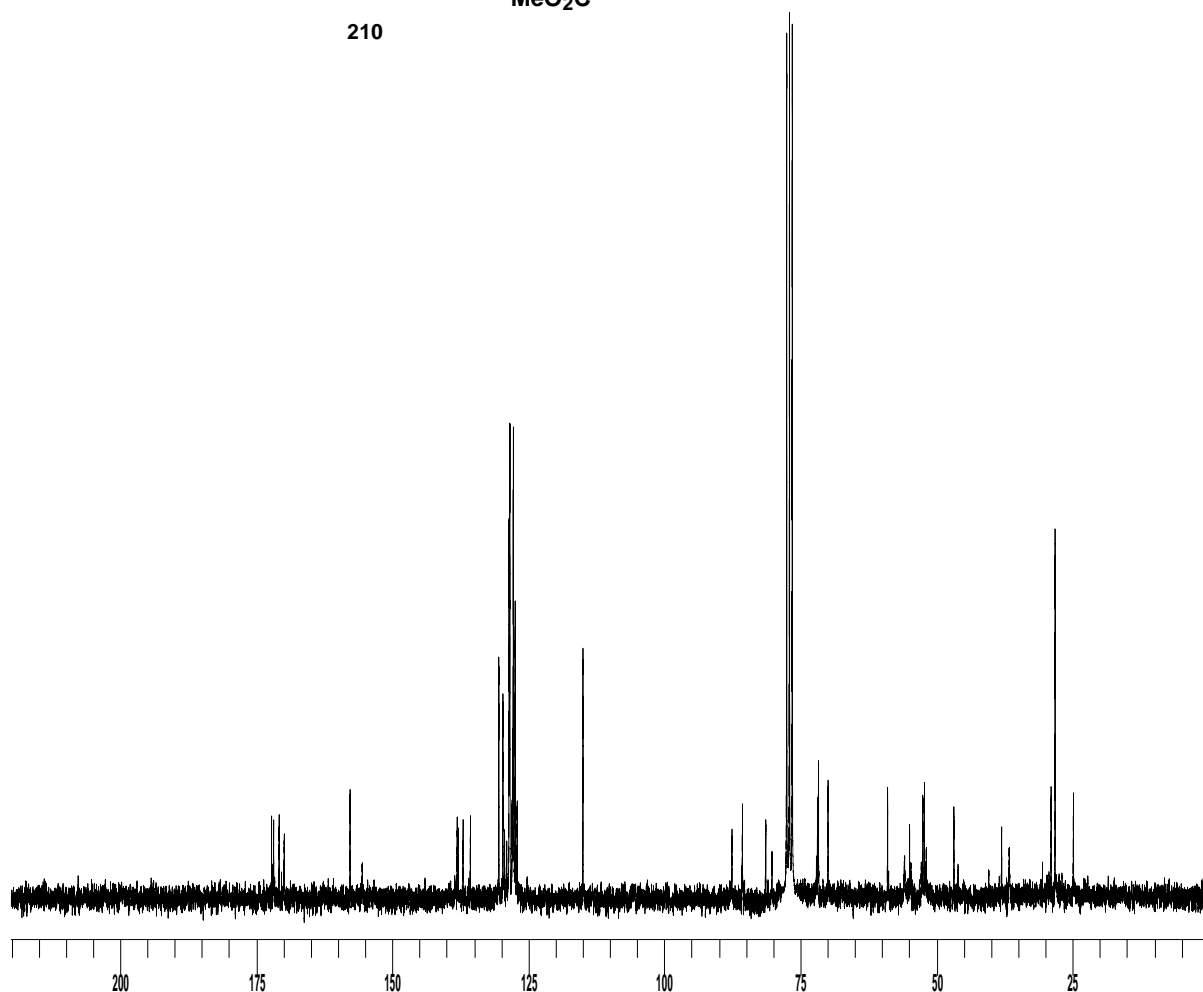
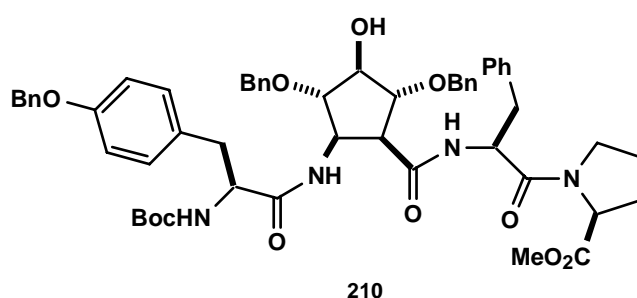
5.47.- Preparación del tetrapéptido Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxil)-Phe-Pro-OMe (**210**).



En un matraz de fondo redondo de 10 mL, seco y purgado, a una disolución del Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxil)-OH (**220**), obtenido en el proceso anterior, en 400 μ L de CH₂Cl₂ seco y enfriada a 0 °C, se le adicionaron 20 mg (0.064 mmol) de TBTU, continuando con la agitación a 0 °C durante 30 min. A la suspensión resultante se le adicionó una disolución del péptido Phe-Pro-OMe (**221**), preparado previamente, en 400 μ L de CH₂Cl₂ seco y 30 μ L de DIEA. La mezcla resultante se dejó alcanzar t.a. y se agitó bajo atmósfera de argón durante 17 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 5 mL de AcOEt y se lavó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (2 mL) y con disolución acuosa saturada de NaCl (2 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) aislándose 0.10 mg (0.010 mmol, 26%) de Boc-Tyr-(Bn)-((1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,4-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxil)-Phe-Pro-OMe (**210**) como un sólido amorfo de color blanco.

RMN-¹³C (CD₃OD, 62.5 MHz, ppm): 24.8 (CH₂); 28.2 (3 x CH₃); 28.9 (CH₂); 36.5 (CH₂); 38.0 (CH₂); 46.7 (CH₂); 51.8 (CH); 52.2 (OCH₃); 52.4 (CH); 54.9 (2 x CH); 58.9 (CH); 69.9 (CH₂); 71.6 (CH₂); 71.8 (CH₂); 80.2 (C); 81.3 (CH); 85.6 (CH); 87.5 (CH); 114.9, 127.0, 127.4, 127.6, 127.7, 127.9, 128.3, 128.4, 128.5, 130.4 (24 x C_{Ar}H); 135.6, 136.9, 137.8, 138.0 (5 x C_{Ar}); 155.5 (C_{Ar}); 157.7 (CO); 169.8 (CO); 170.7 (CO); 171.7 (CO); 172.1 (CO).

HRMS (ES) calculado para C₅₆H₆₅N₄O₁₁ (MH⁺): 969.4644. Encontrado: 969.4651. Δm=7x10⁻⁴

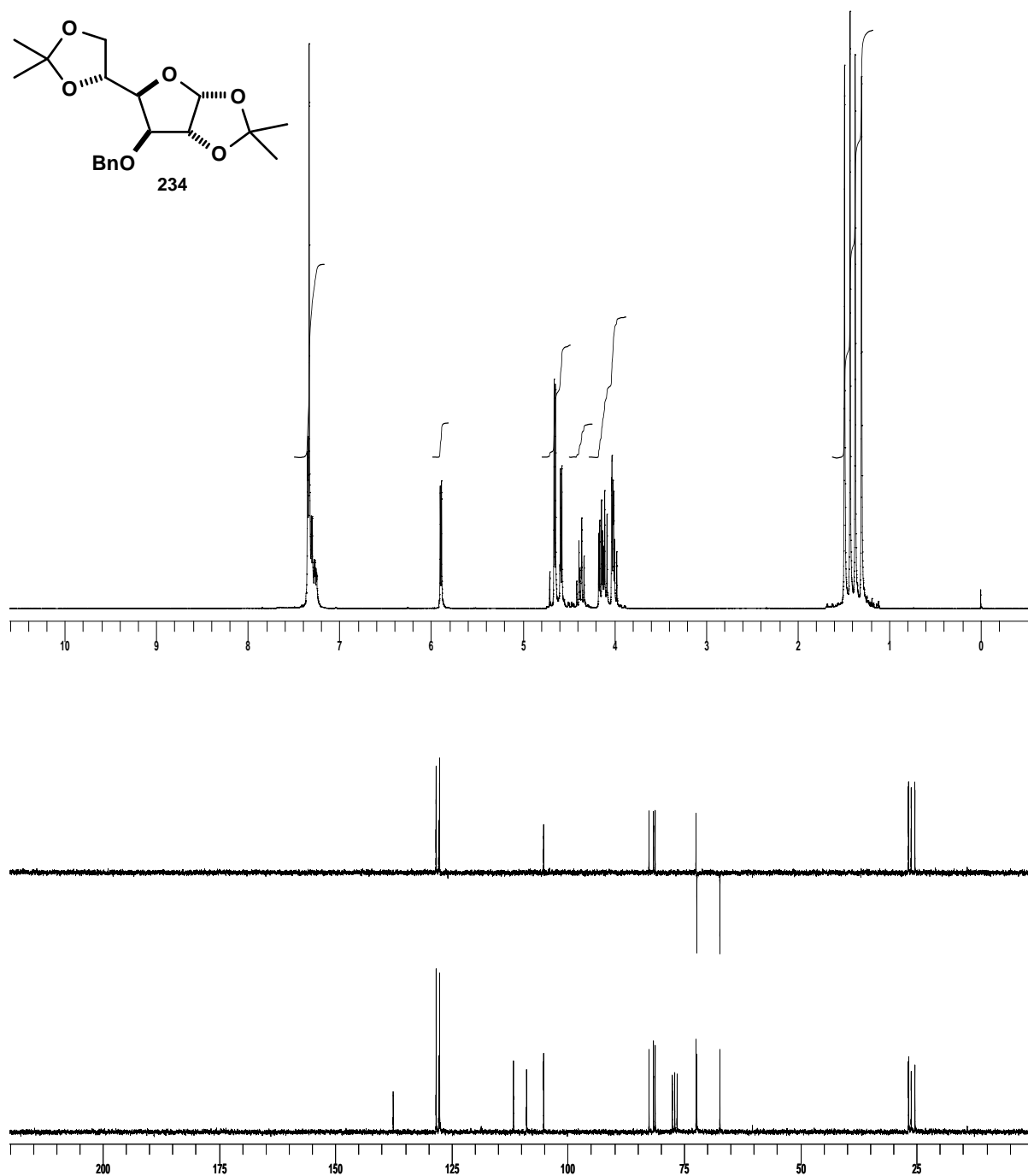


RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 25.3 (CH₃); 26.1 (CH₃); 26.6 (CH₃); 26.7 (CH₃); 67.3 (CH₂); 72.2 (CH₂); 72.4 (CH); 81.2 (CH); 81.5 (CH); 82.5 (CH); 105.1 (CH); 108.8 (C); 111.6 (C); 127.5 (2 x C_{Ar}H); 127.7 (C_{Ar}H); 128.3 (2 x C_{Ar}H); 137.5 (C_{Ar}).

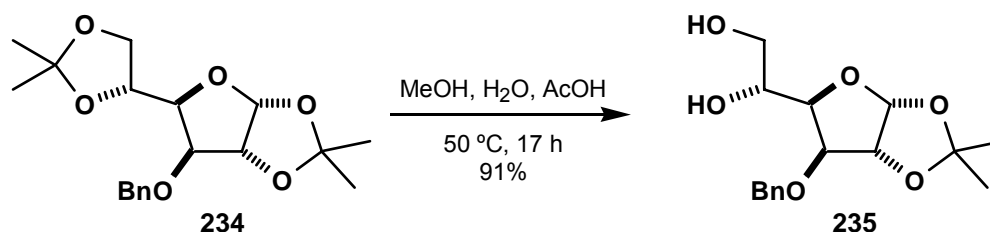
EM-IQ (m/z, %): 351 [(M+H)⁺, 28]; 335 (25); 181(35); 91 [(PhCH₂)⁺, 100].

[α]_D²²: -29.8° (c 1.06, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₁₉H₂₆O₆: C 65.13, H 7.48; encontrado C 65.12, H 7.85.



5.49.- Preparación de la 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**235**).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 3.45 g (9.85 mmol) del compuesto **234** en 45 mL de una mezcla 1:1:1 de MeOH, H₂O y AcOH y esta disolución se calentó a 50 °C durante 17 h, a partir de las cuales se observó por ccv (AcOEt/hexano 1:3) la total desaparición del producto de partida y la formación de un nuevo producto de R_F inferior. La mezcla de reacción se concentró a sequedad en el rotavapor y se coevaporó con tolueno (3x15 mL) para eliminar las trazas de ácido acético. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 3:2) aislándose 2.79 g (8.98 mmol, 91%) de la 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**235**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.32 (s, 3H, CH₃); 1.48 (s, 3H, CH₃); 2.35-2.45 (m, 1H, OH); 2.66-2.70 (m, 1H, OH); 3.46-3.73 (m, 1H, H-6'); 3.81 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 3.3$ Hz, $J_{6,\text{OH}} = 6.3$ Hz, $J_{6,6'} = 11.5$ Hz, H-6); 3.97-4.16 (m, 3H, H-3 + H-4 + H-5); 4.55 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHPh); 4.63 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 4.73 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHPh); 5.88 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 7.24-7.33 (m, 5H, 5 x H-Ph).

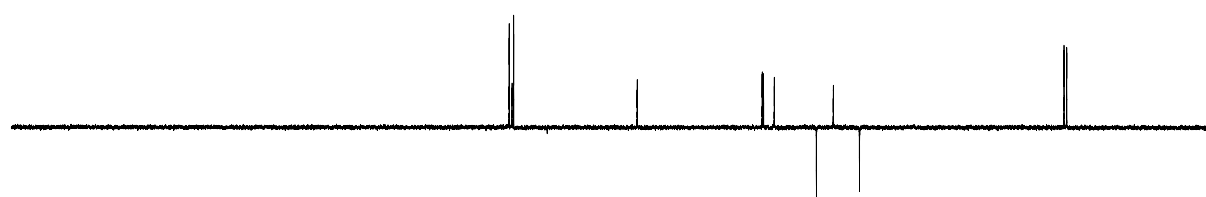
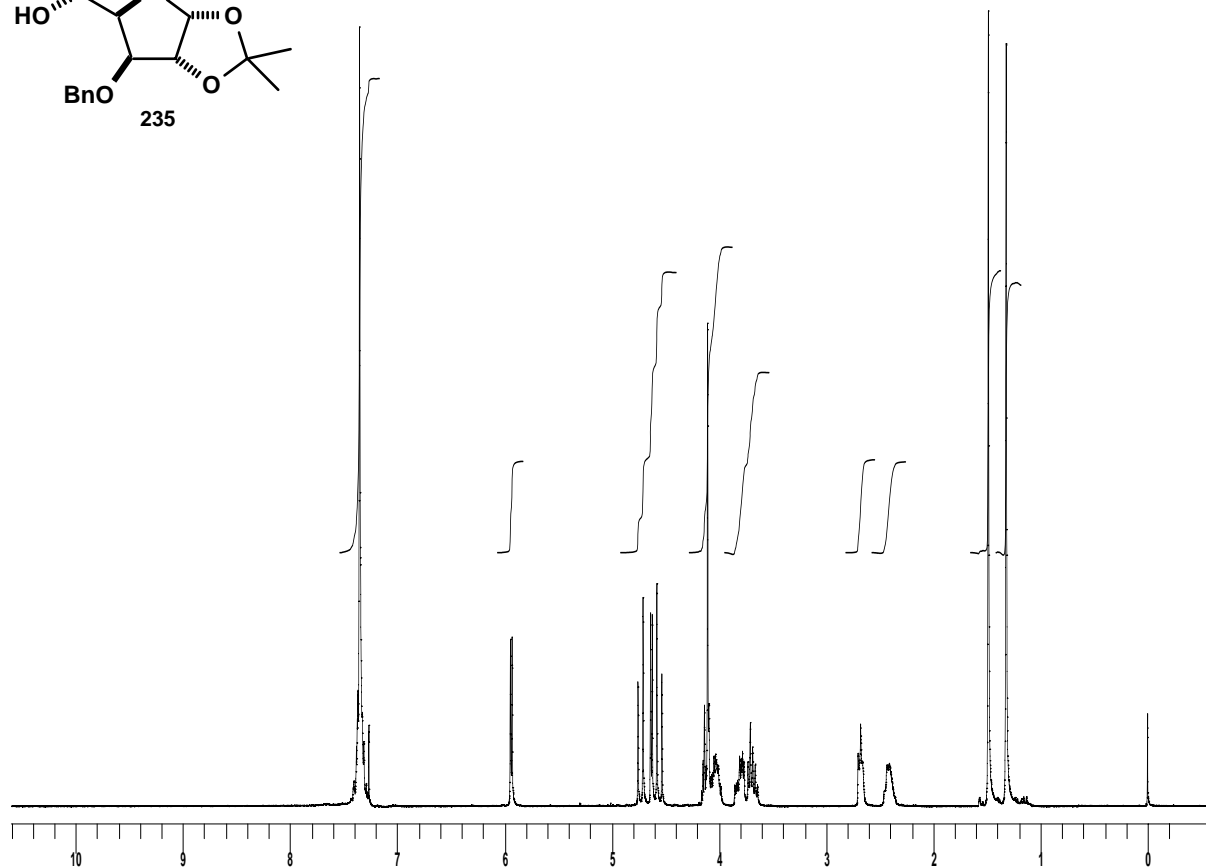
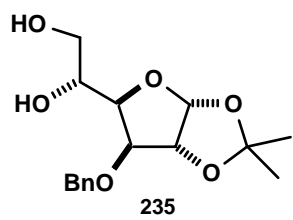
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 26.0 (CH₃); 26.5 (CH₃); 64.1 (CH₂); 68.9 (CH); 72.0 (CH₂); 79.8 (CH); 81.7 (CH); 82.0 (CH); 104.9 (CH); 111.6 (C); 127.6 (2 x C_{Ar}H); 127.9 (C_{Ar}H); 128.5 (2 x C_{Ar}H); 137.2 (C_{Ar}).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3454 (OH).

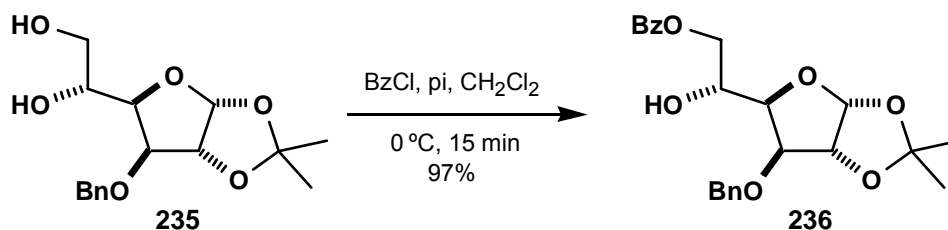
EM-IQ (m/z, %): 311 [(M+H)⁺, 58]; 253 (70); 181 (69); 91 [(CH₂Ph)⁺, 100].

[α]_D²³: -49.9° (c 1.08, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₁₆H₂₂O₆: C 61.92, H 7.15; encontrado C 61.66, H 7.18.



5.50.- Preparación de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**236**).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, seco y purgado, a una disolución de 2.23 g (7.18 mmol) del diol **235** en 25 mL de CH₂Cl₂ seco, enfriada a 0 °C, se le adicionaron 1.00 mL (7.90 mmol) de BzCl y 2.70 mL (33.78 mmol) de piridina seca. La mezcla resultante se agitó a 0 °C bajo atmósfera de argón durante 15 min., observándose por ccf (AcOEt/hexano 2:3) la total desaparición del producto de partida y la formación de un nuevo producto de R_F superior. Sobre la mezcla de reacción se añadieron 30 mL de H₂O/hielo y se extrajo con AcOEt (3x30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 2:3) aislándose 2.88 g (6.95 mmol, 97%) de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**236**) como aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.34 (s, 3H, CH₃); 1.49 (s, 3H, CH₃); 2.82 (s_{ancho}, 1H, OH); 4.15 (d, 1H, *J*_{3,4} = 3.0 Hz, H-3); 4.23 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 3.0 Hz, *J*_{4,5} = 8.2 Hz, H-4); 4.28-4.36 (m, 1H, H-5); 4.42 (dd, 1H, *J*_{6,5} = 5.7 Hz, *J*_{6,6'} = 11.5 Hz, H-6); 4.58 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 4.63 (d, 1H, *J*_{2,1} = 3.6 Hz, H-2); 4.64 (dd, 1H, *J*_{6',5} = 2.7 Hz, *J*_{6',6} = 11.5 Hz, H-6'); 4.72 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 5.95 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, H-1); 7.31-7.57 (m, 8H, 8 x H-Ph); 8.02-8.06 (m, 2H, 2 x H-Ph).

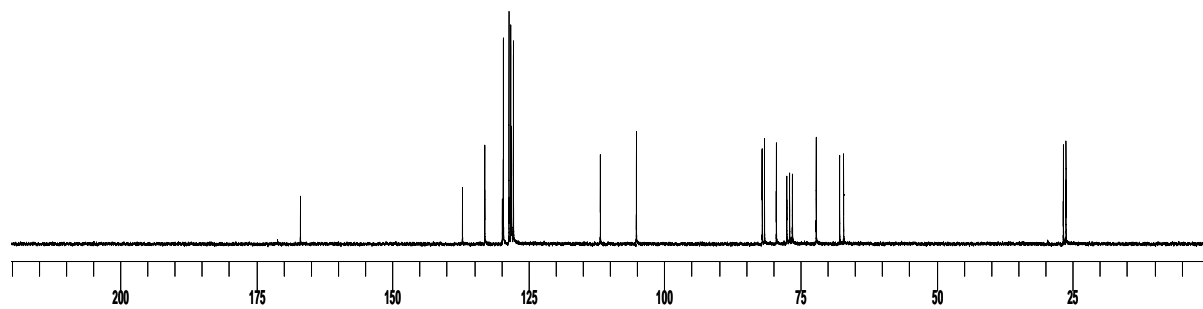
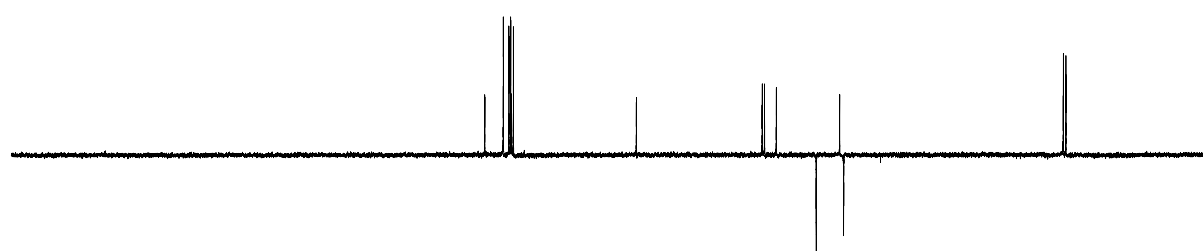
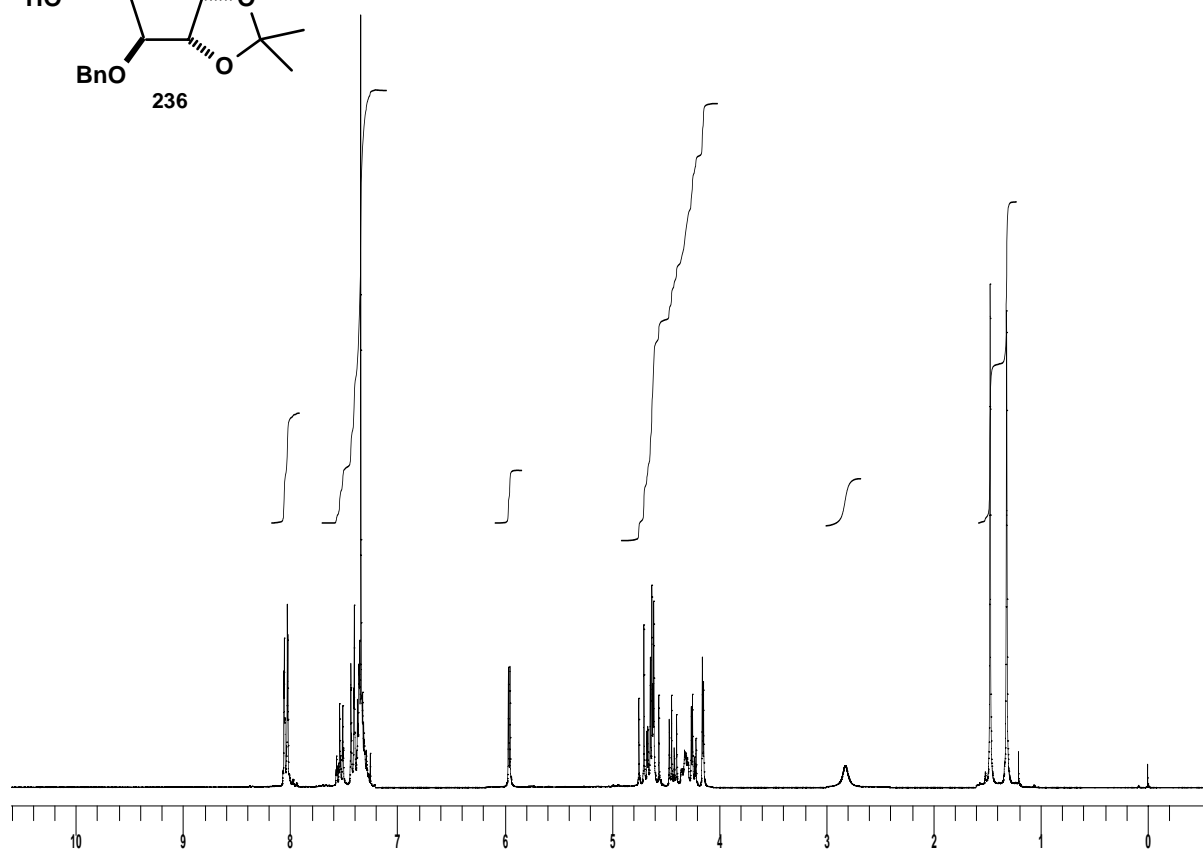
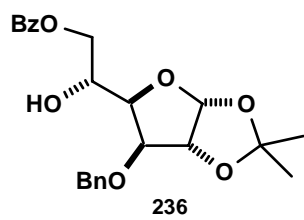
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 26.7 (CH₃); 27.2 (CH₃); 67.3 (CH₂); 68.3 (CH); 72.6 (CH₂); 79.9 (CH); 82.1 (CH); 82.5 (CH); 105.6 (CH); 112.2 (C); 128.2 (2 x C_{Ar}H); 128.5 (2 x C_{Ar}H); 128.7 (2 x C_{Ar}H); 129.0 (2 x C_{Ar}H); 130.1 (C_{Ar}H); 130.3 (C_{Ar}); 133.5 (C_{Ar}H); 137.6 (C_{Ar}); 167.4 (CO).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3489 (OH); 1720 (CO).

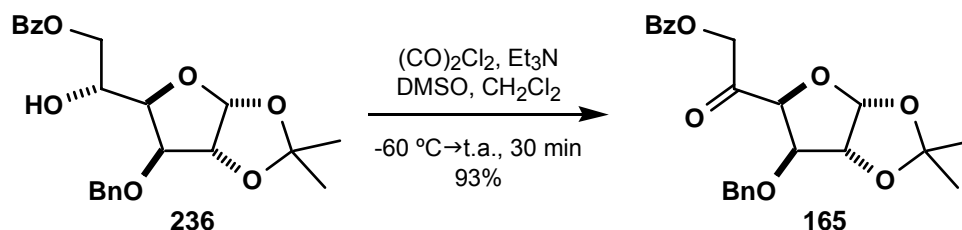
EM-IQ (m/z, %): 415 [(M+H)⁺, 100]; 397 (41); 357 (61); 91 [(PhCH₂)⁺, 84].

[α]_D²³: -36.4° (c 1.40, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₂₃H₂₆O₇: C 66.65, H 6.32; encontrado C 66.35, H 6.62.

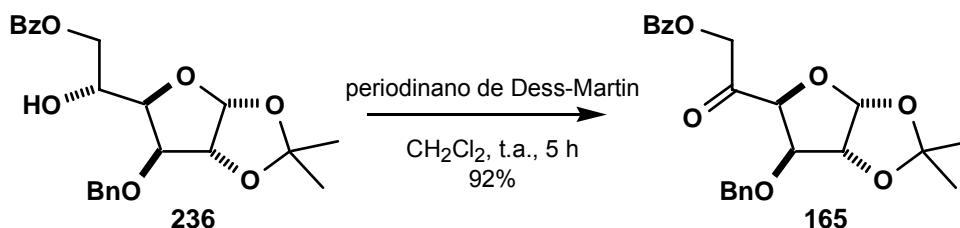


5.51.- Preparación de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-*xilo*-hexofuran-5-ona (**165**).



Método A:

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, seco y purgado, a una disolución de 2.50 mL (28.40 mmol) de cloruro de oxalilo en 12 mL de CH₂Cl₂ seco, enfriada a -60 °C, se le adicionó, gota a gota, una disolución de 4.40 mL (61.90 mmol) de DMSO seco en 21 mL de CH₂Cl₂ seco, continuando la agitación a -60 °C durante 10 min más. Seguidamente, se añadió una disolución de 3.56 g (8.60 mmol) del alcohol **236** en 18 mL de CH₂Cl₂ seco y se agitó a -60 °C durante 15 min, tras los cuales, se adicionó lentamente y a esta temperatura 18.20 mL (129.04 mmol) de Et₃N seca. La mezcla resultante se dejó alcanzar la t.a., observándose por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en un nuevo compuesto de R_F superior. Seguidamente, se añadieron 100 mL de H₂O continuando con la agitación hasta la completa separación de las dos fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa de HCl 1N, con H₂O (100 mL), con una disolución acuosa de Na₂CO₃ de 5% (100 mL) y otra vez con H₂O (100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 2.83 g (6.85 mmol, 93%) de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-*xilo*-hexofuran-5-ona (**165**) como un aceite amarillo que se cristalizó de una mezcla de Et₂O/hexano.



Método B:

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, seco y purgado, a una disolución de 3.58 g (8.64 mmol) del alcohol **236** en 60 mL de CH_2Cl_2 seco se le añadieron 4.40 g (10.37 mmol) de periodinano de Dess-Martin. La mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 5 h, a partir de las cuales se observó por ccfc (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en un nuevo compuesto de R_F superior. Sobre la mezcla de reacción se añadieron 20 mL de disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico, continuando con la agitación a t.a. hasta la desaparición de la suspensión formada. Se añadieron entonces 20 mL de H_2O y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 20 mL de disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 3.27 g (7.92 mmol, 92%) de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-isopropiliden- α -D-*xilo*-hexofuran-5-ona (**165**) como un aceite amarillo que se cristalizó de una mezcla de Et_2O /hexano.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.25 (s, 3H, CH_3); 1.43 (s, 3H, CH_3); 4.32 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3); 4.48 (d, 1H, $J_{6,6'} = 11.8$ Hz, H-6); 4.56 (d, 1H, $J_{6',6} = 11.8$ Hz, H-6'); 4.60 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 4.80 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 5.13 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, CHPh); 5.36 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, CHPh); 6.09 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 7.26-7.50 (m, 8H, 8 x H-Ph); 8.06-8.09 (m, 2H, 2 x H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 26.6 (CH_3); 27.2 (CH_3); 69.3 (CH_2); 72.9 (CH_2); 82.1 (CH); 83.8 (CH); 85.3 (CH); 106.5 (CH); 112.8 (C); 128.2 (2 x C_{ArH}); 128.4 (2 x C_{ArH}); 128.8 (2 x C_{ArH}); 128.8 (2 x C_{ArH}); 129.9 (C_{Ar}); 130.2 (C_{ArH}); 133.1 (C_{ArH}); 137.3 (C_{Ar}); 165.8 (CO); 201.2 (CO).

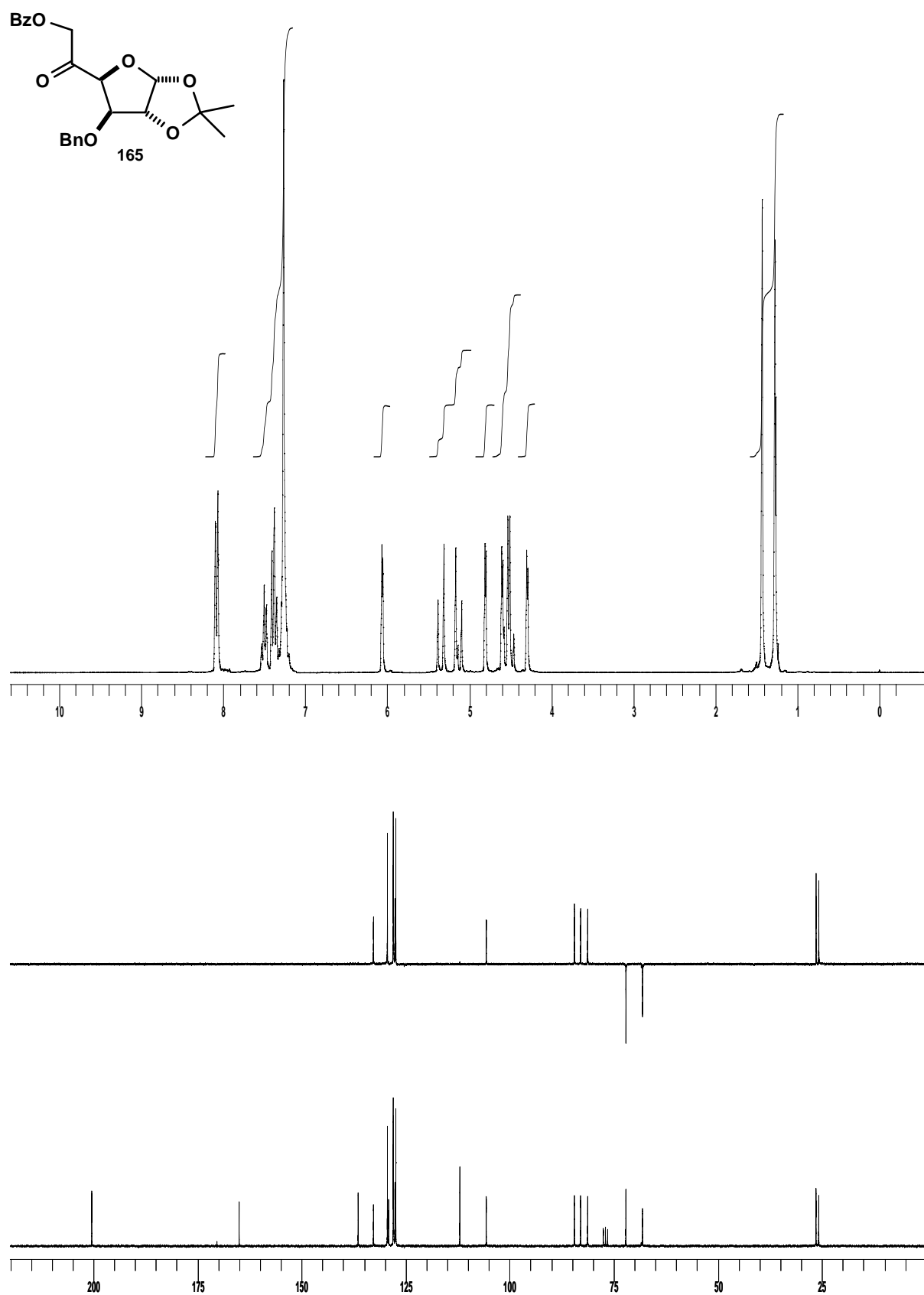
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 2894-3067 (C_{ArH}); 1743, 1717 (CO).

EM-IQ (m/z, %): 413 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 9]; 105 (43); 91 [$(\text{PhCH}_2)^+$, 2], 29 (100).

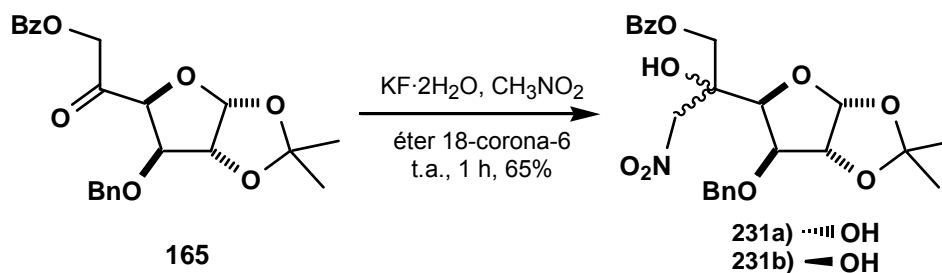
$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: -122.4° (c 1.00, CHCl_3).

p.f.: 68-70 °C (Et_2O /hexano).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_7$: C 66.98, H 5.87; encontrado C 66.78, H 6.08.



5.52.- Preparación de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-isopropiliden-5-*C*-nitrometil- α -D-glucofuranosa (231a) y de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-isopropiliden-5-*C*-nitrometil- β -L-idofuranosa (231b).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadieron 1.19 g (2.90 mmol) de la lactona **165**, 0.46 g (4.90 mmol) de $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 0.82 g (3.10 mmol) de éter 18-corona-6 en 18 mL de CH_3NO_2 . La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h, observándose por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en dos compuestos de R_F ligeramente inferior, quedando producto de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción se añadió sobre 50 mL de H_2O /hielo y se extrajo con AcOEt (3x80 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3) aislándose 0.47 g (0.99 mmol, 34%) de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-isopropiliden-5-*C*-nitrometil- α -D-glucofuranosa (**231a**) y 0.36 g (0.76 mmol, 26%) de la 3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-isopropiliden-5-*C*-nitrometil- β -L-idofuranosa (**231b**), junto con un 5% de mezcla inseparable. Ambos isómeros cristalizaron en una mezcla de AcOEt/hexano como sólidos blancos.

3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-isopropiliden-5-*C*-nitrometil- α -D-glucofuranosa (231a).

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.32 (s, 3H, CH₃); 1.46 (s, 3H, CH₃); 4.30 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3); 4.38 (d, 1H, $J_{4,3} = 3.0$ Hz, H-4); 4.43 (s, 1H, OH); 4.44 (d, 1H, $J_{6,6'} = 11.8$ Hz, H-6'); 4.56 (d, 1H, $J_{6,6'} = 11.8$ Hz, H-6); 4.57 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHNO₂); 4.66 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 4.73 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHNO₂); 4.77 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHPh); 4.92 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHPh); 6.02 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 7.31-7.61 (m, 8H, 8 x HPh); 7.98-8.01 (m, 2H, 2 x HPh).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 26.1 (CH₃); 26.5 (CH₃); 65.3 (CH₂); 72.4 (CH₂); 73.0 (CH₂); 77.6 (CH); 77.7 (C); 81.3 (CH); 82.9 (CH); 104.5 (CH); 112.1 (C); 128.2 (2 x C_{Ar}H); 128.4 (2 x C_{Ar}H); 128.6 (C_{Ar}H); 128.7 (2 x C_{Ar}H); 129.0 (C_{Ar}); 129.5 (2 x C_{Ar}H); 133.3 (C_{Ar}H); 135.4 (C_{Ar}); 165.6 (CO).

IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3454 (OH); 1722 (CO); 1554, 1375 (NO₂).

EM-IQ (m/z, %): 474 [(M+H)⁺, 1]; 105 (38); 91 [(PhCH₂)⁺, 81], 28 (100).

[α]_D²³: -75.6° (c 1.00, CHCl₃).

p.f. : 102-103 °C (AcOEt/hexano).

Análisis elemental: calculado para C₂₄H₂₇NO₉: C 60.88, H 5.75, N 2.96; encontrado C 61.10, H 6.10, N 2.96.

3-*O*-bencil-6-*O*-benzoil-1,2-isopropiliden-5-*C*-nitrometil- β -L-idofuranosa (231b).

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.33 (s, 3H, CH₃); 1.45 (s, 3H, CH₃); 4.27 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3); 4.31 (s, 1H, OH); 4.39 (1H, d, $J_{4,3} = 3.3$ Hz, H-4); 4.49-4.64 (m, 5H, H-6 + H-6' + CH₂NO₂ + CHPh); 4.69 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2); 4.74 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh); 6.01 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1); 7.33-7.60 (m, 8H, 8 x H-Ph); 7.96-8.01 (m, 2H, 2 x H-Ph).

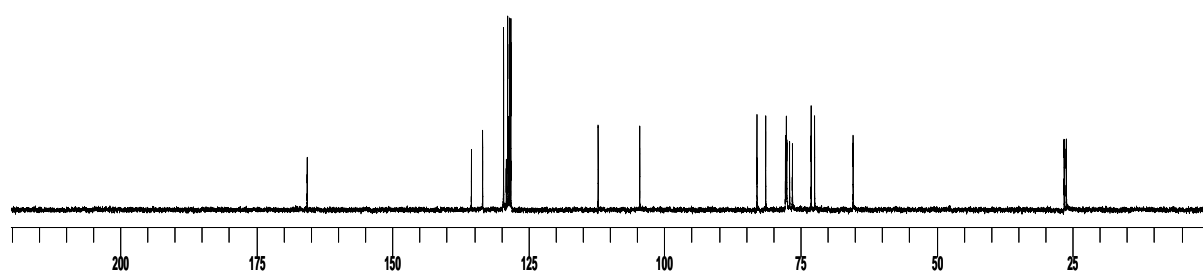
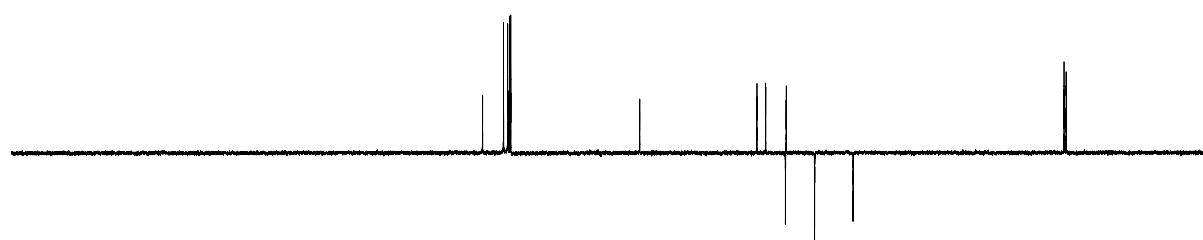
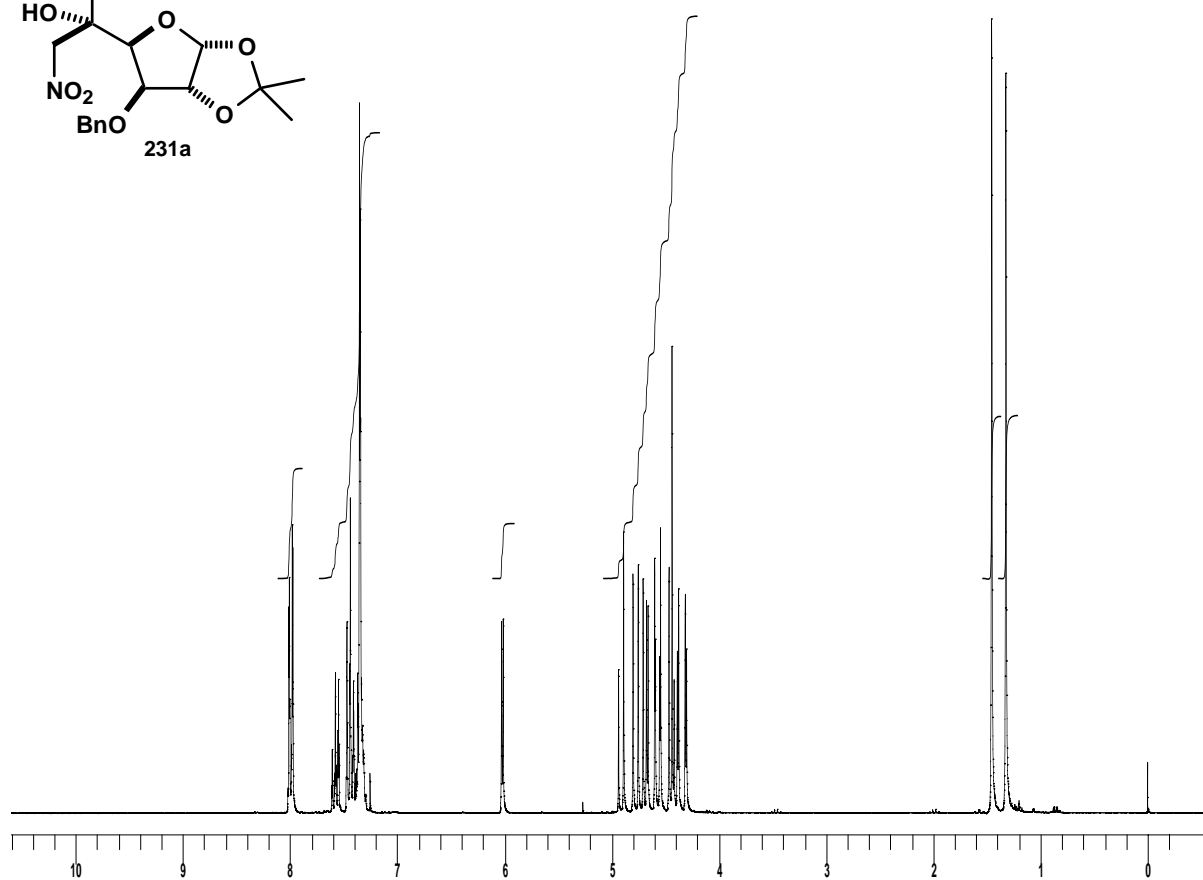
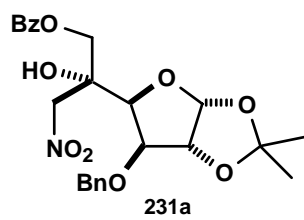
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 26.6 (CH₃); 27.0 (CH₃); 65.9 (CH₂); 72.5 (CH₂); 73.9 (C); 78.9 (CH₂); 79.2 (CH); 81.8 (CH); 82.7 (CH); 104.9 (CH); 112.7 (C); 128.9 (4 x C_{Ar}H); 129.2 (2 x C_{Ar}H); 129.3 (2 x C_{Ar}H); 129.8 (C_{Ar}); 130.0 (C_{Ar}H); 133.7 (C_{Ar}H); 136.0 (C_{Ar}); 166.0 (CO).

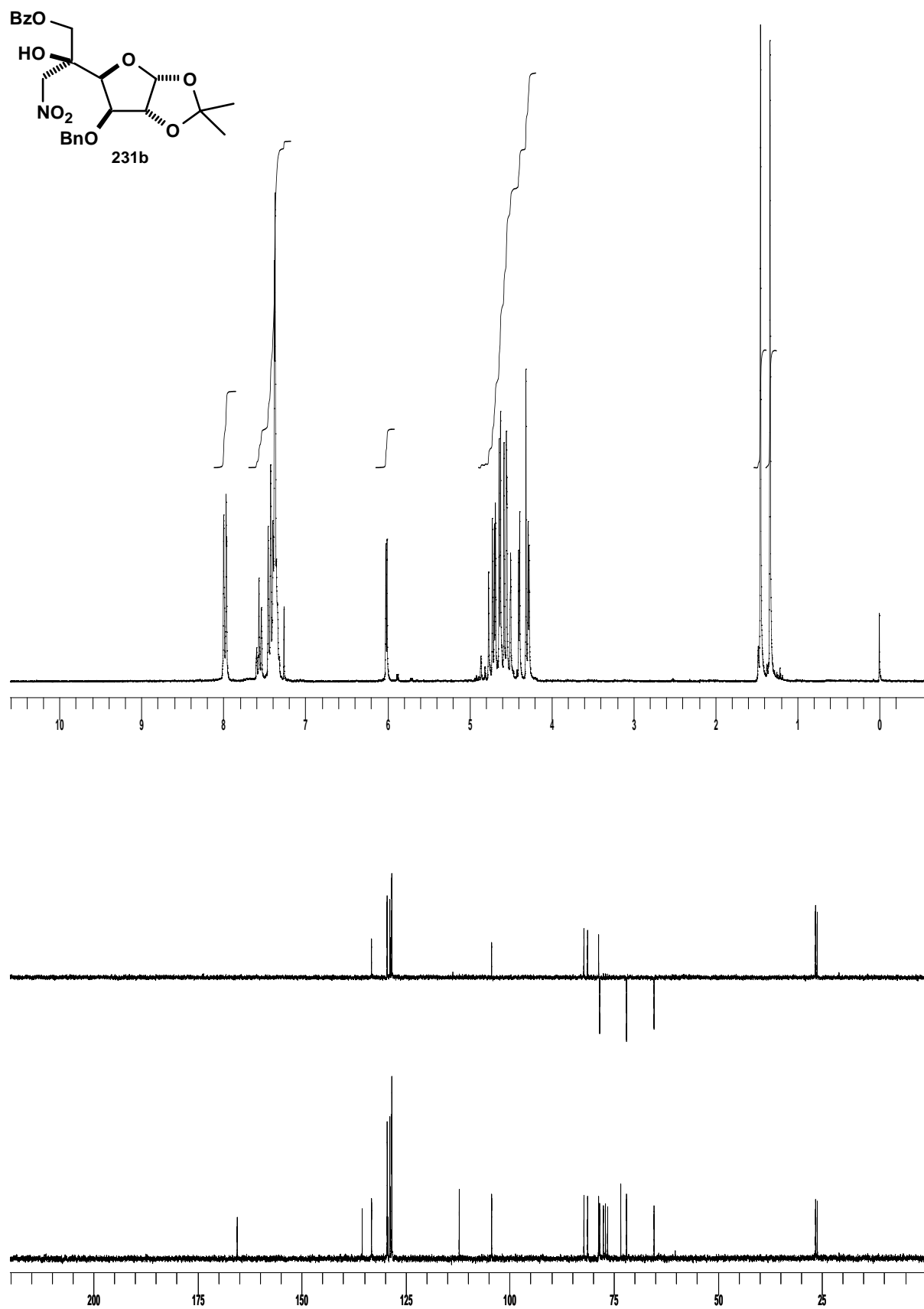
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3454 (OH); 1722 (CO); 1554, 1375 (NO₂).

EM-IQ (m/z, %): 105 (38); 91 [(PhCH₂)⁺, 86], 61 (100); 28 (87).

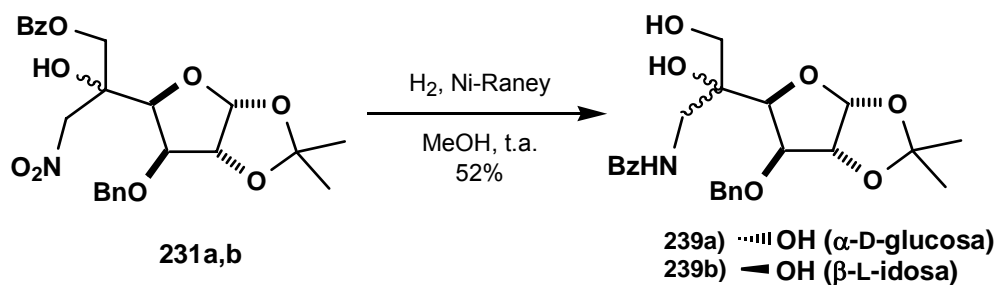
[α]_D²³: -38.0° (c 1.90, CHCl₃).

p.f. : 109-111 °C (AcOEt/hexano).





5.53.- Preparación de la 3-*O*-bencil-5-*C*-[(benzoilamino)metil]-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (239a**) y de la 3-*O*-bencil-5-*C*-[(benzoilamino)metil]-1,2-*O*-isopropiliden- β -L-idofuranosa (**239b**).**



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, a una disolución desoxigenada de 0.500 g (1.05 mmol) de los nitrocompuestos **231a,b** (mezcla de isómeros 1:1) en 50 ml de MeOH, se le adicionaron 7.5 mL (150% en peso) de una suspensión acuosa de Ni-Raney (1g/10mL), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno ($P = 1 \text{ atm}$) durante 15 h, a partir de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la transformación del producto de partida en dos compuestos de R_F inferior. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, lavando con MeOH y posteriormente se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 2:1) aislándose 0.240 g (0.541 mmol, 52%) de una mezcla 1:1.5 de los isómeros 3-*O*-bencil-5-*C*-[(benzoilamino)metil]- 1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**239a**) y de la 3-*O*-bencil-5-*C*-[(benzoilamino)metil]-1,2-*O*-isopropiliden- β -L-idofuranosa (**239b**).

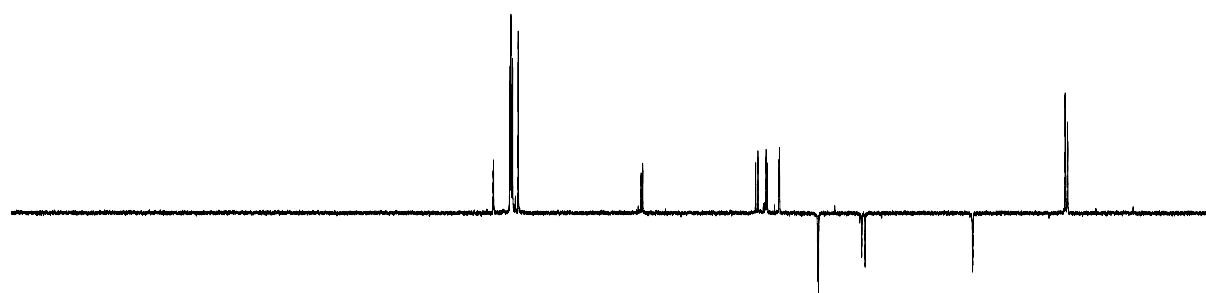
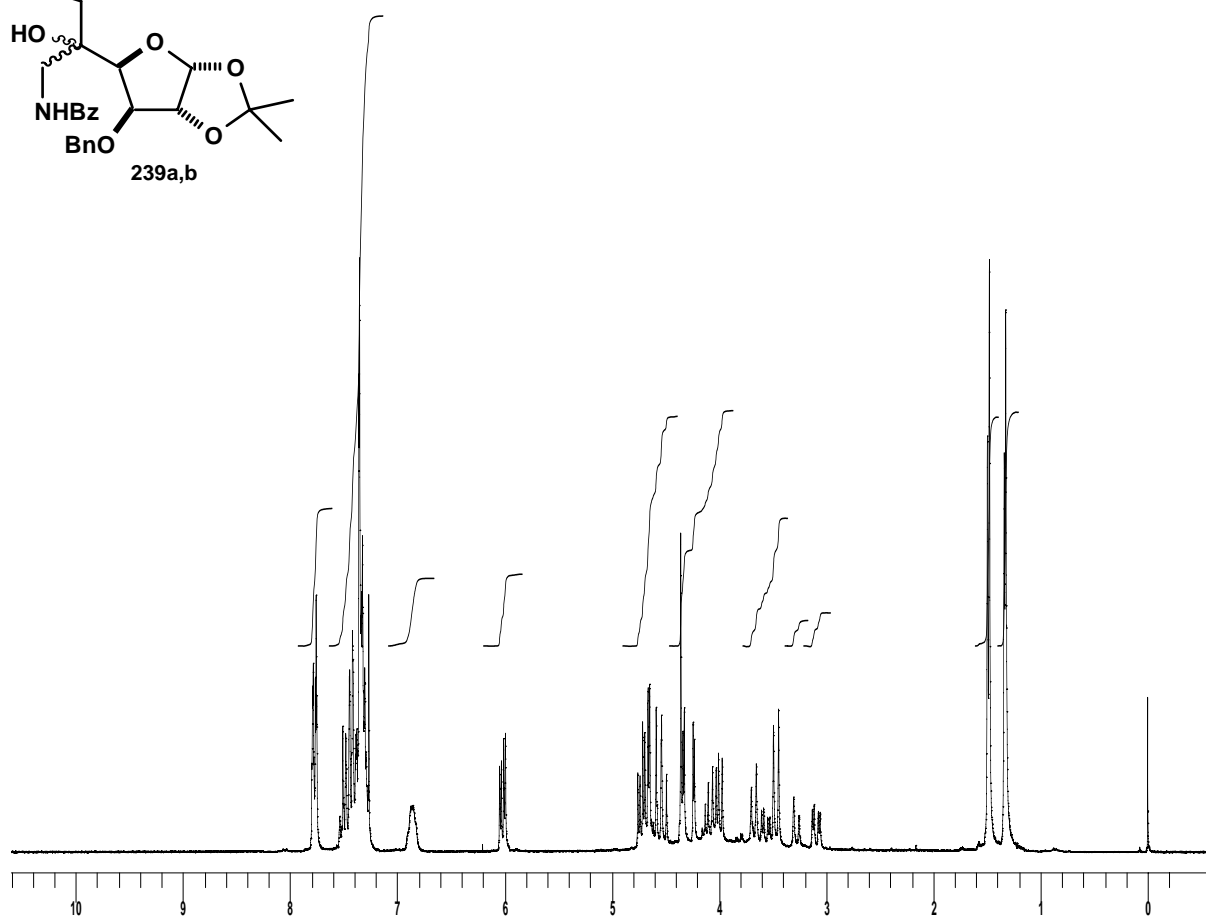
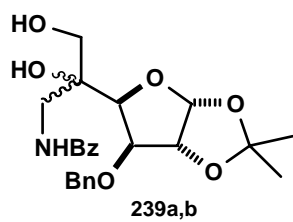
RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.32 (s, 3H, CH_{3a}); 1.34 (s, 3H, CH_{3b}); 1.47 (s, 3H, CH_{3a}); 1.49 (s, 3H, CH_{3b}); 3.09 (dd, 1H, $J = 4.3$ Hz, $J = 13.9$ Hz, CHNHBz_a); 3.25 (s_{ancho}, 1H, OH_b); 3.33 (s_{ancho}, 1H, OH_a); 3.46 (d, 2H, $J = 11.8$ Hz, H-6_a + H-6'_a); 3.56 (dd, 1H, $J = 4.3$ Hz, $J = 13.9$ Hz, CHNHBz_b); 3.66 (d, 2H, $J = 11.8$ Hz, H-6_b + H-6'_b); 4.01 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 13.9$ Hz, CHNHBz_a + CHNHBz_b); 4.23 (d, 2H, $J_{3,4} = 3.0$, H-3_a + H-3_b); 4.23 (d, 2H, $J_{4,3} = 3.0$, H-4_a + H-4_b); 4.35 (s, 2H, OH_a + OH_b); 4.51 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHPh_b); 4.56 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh_a); 4.65 (d, 2H, $J_{2,1} = 3.8$ Hz, H-2_a + H-2_b); 4.71 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHPh_b); 4.73 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh_a); 5.99 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1_a); 6.03 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1_b); 6.82-6.89 (m, 2H, NHBz_a + NHBz_b); 7.27-7.79 (m, 16H, 16 x H-Ph); 7.75-7.79 (m, 4H, 4 x H-Ph).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 25.8 (CH_{3a}); 25.9 (CH_{3b}); 26.3 (CH_{3a}); 26.3 (CH_{3b}); 43.3 (C_a); 43.3 (C_b); 63.1 (CH_{2a}); 63.7 (CH_{2b}); 71.6 (CH_{2a}); 71.8 (CH_{2b}); 74.9 (CH_{2a}); 75.1 (CH_{2b}); 78.8 (CH_a); 78.9 (CH_b); 81.1 (CH_a); 81.3 (CH_b); 82.8 (CH_a); 83.2 (CH_b); 103.9 (CH_a); 104.2 (CH_b); 111.5 (C_a); 111.5 (C_b); 126.8, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 131.4, 131.4 (20 x C_{Ar}H); 133.2 (C_{Ar-a}); 133.4 (C_{Ar-b}); 135.6 (C_{Ar-a}); 136.0 (C_{Ar-b}); 168.8 (CO_a); 169.2 (CO_b).

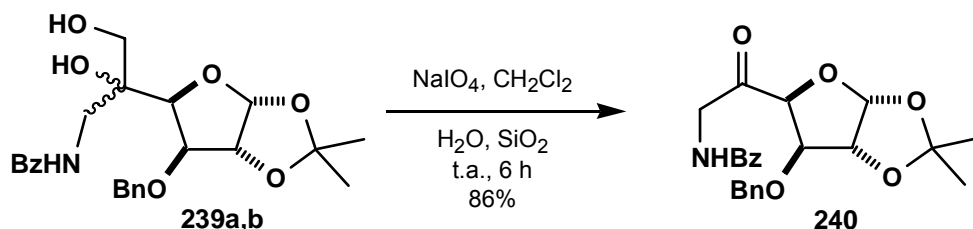
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3378 (OH); 3064-2878 (C_{Ar}H); 1640 (CO).

EM-IQ (m/z, %): 444 [(M+H)⁺, 100]; 443 [(M)⁺, 5]; 442 [(M-H)⁺, 13]; 386 (63); 91 [(PhCH₂)⁺, 70].

Análisis elemental: calculado para C₂₄H₂₉NO₇: C 65.00, H 6.59, N 3.16; encontrado C 64.79, H 6.42, N 3.03.



5.54.- Preparación de la 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-xilo-hexofuran-5-ona (240).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadieron 1.30 g de sílica gel, 2 mL de CH_2Cl_2 y 0.23 g (1.07 mmol) de NaIO_4 disueltos en 1.80 mL de H_2O . A la suspensión resultante, agitada a t.a., se le añadió una disolución de 0.23 g (0.53 mmol) de los compuestos **239a,b** en 4 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 h, observándose por cf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de un nuevo compuesto de R_F inferior. La mezcla de reacción se filtró a través de celita lavando con CH_2Cl_2 y el disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) aislándose 0.19 g (0.46 mmol, 86%) de la 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-xilo-hexofuran-5-ona (**240**) como un aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.48 (s, 3H, CH_3); 4.33 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-3); 4.46 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CHPh); 4.57-4.62 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NHBz} + \text{CHPh} + \text{H-4}$); 4.81 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.8$ Hz, H-2); 6.11 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1); 6.83-6.86 (m, 1H, NHBz); 7.17-7.31 (m, 5H, 5 x H-Ph); 7.42-7.54 (m, 3H, 3 x H-Ph); 7.79-7.82 (m, 2H, 2 x H-Ph).

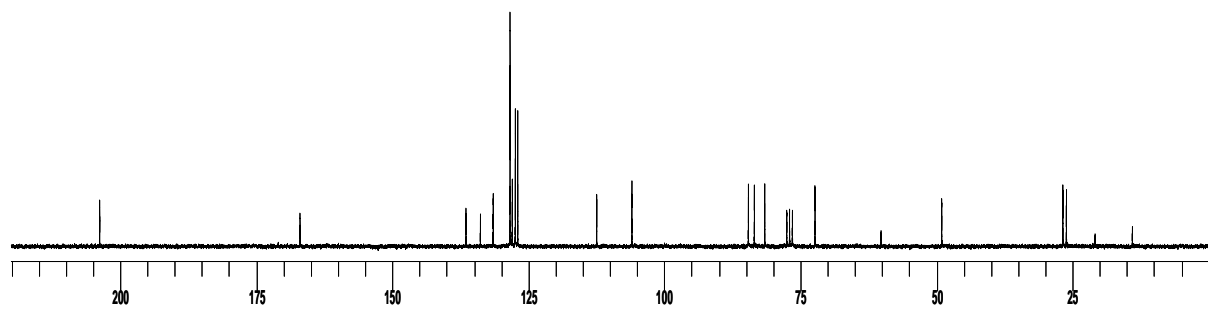
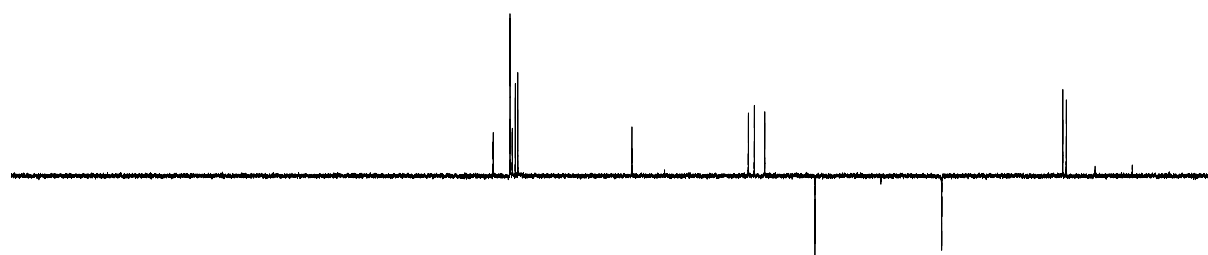
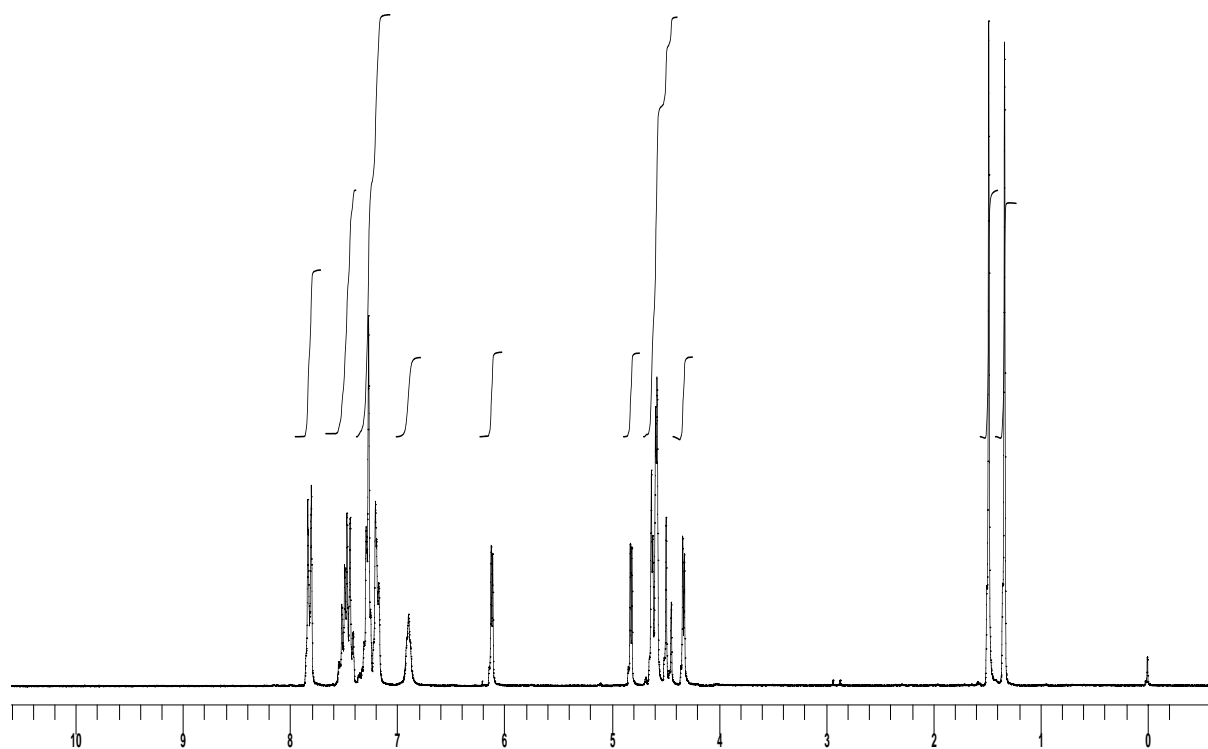
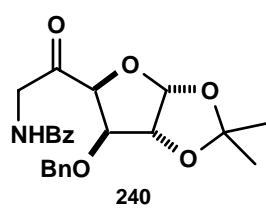
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 26.1 (CH_3); 26.7 (CH_3); 49.0 (CH_2); 72.3 (CH_2); 81.5 (CH); 83.4 (CH); 84.5 (CH); 105.9 (CH); 112.4 (C); 126.9 (2 x C_{ArH}); 127.3 (2 x C_{ArH}); 127.9 (C_{ArH}); 128.3 (4 x C_{ArH}); 131.4 (C_{ArH}); 133.8 (C_{Ar}); 136.4 (C_{Ar}); 166.9 (CO); 203.7 (CO).

IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3359 (NH); 3063-2871 (C_{ArH}); 1735 (CO); 1659 (CO).

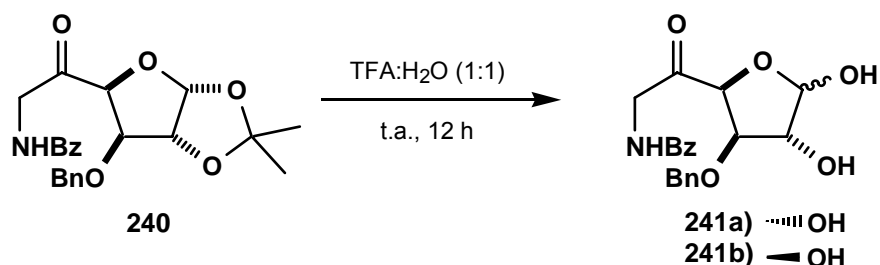
EM-IQ (m/z, %): 412 $[(\text{M}+\text{H})^+, 100]$; 354 (20); 91 $[(\text{PhCH}_2)^+, 87]$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: -94.8° (c 1.20, CHCl_3).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: C 67.14, H 6.12, N 3.40; encontrado C 67.43, H 5.85, N 3.22.

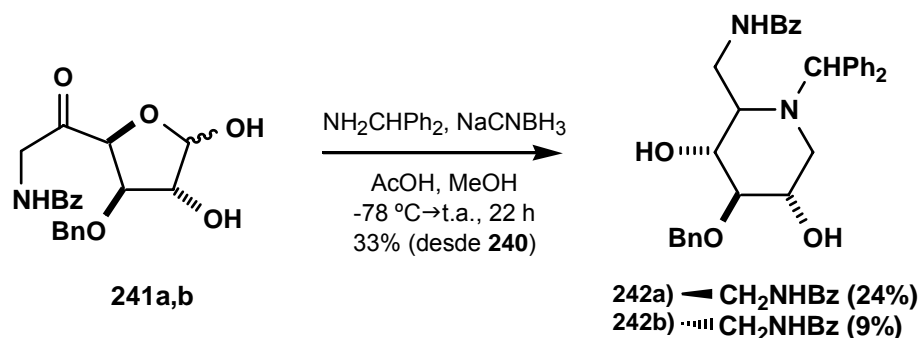


5.55.- Preparación de las 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-6-desoxi- α -D-xilo-hexofuran-5-ona (241a) y de la las 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-6-desoxi- β -D-xilo-hexofuran-5-ona (241b).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 0.640 g (1.55 mmol) de la furanosa **240** en 28 mL de una mezcla TFA/H₂O (1:1). La disolución se agitó a t.a. durante 12 h, observándose por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la transformación del producto de partida en dos nuevos derivados de R_F inferior. El disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor, coevaporando con tolueno para eliminar las trazas de ácido. Se obtuvo así el crudo de una mezcla de la 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-6-desoxi- α -D-xilo-hexofuran-5-ona (**241a**) y de la 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-6-desoxi- β -D-xilo-hexofuran-5-ona (**241b**) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente reacción sin purificación posterior.

5.56.- Preparación del 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-1,5,6-tridesoxi-*N*-(1,1-difenilmetil)-1,5-imino-D-glucitol (242a**) y del 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-1,5,6-tridesoxi-*N*-(1,1-difenilmetil)-1,5-imino-L-iditol (**242b**).**



Sobre una disolución de 0.22 mL (1.24 mmol) de NH_2CHPh_2 y 0.07 mL (1.24) de AcOH en 11 mL de MeOH, contenida en un matraz de fondo redondo de 50 mL y enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de acetona/ CO_2 , se adicionó, gota a gota, una disolución de los lactoles **241a,b**, obtenidos en la etapa anterior, en 11 mL de MeOH. Transcurridos 30 min, se añadieron 0.20 g (3.12 mmol) de NaCNBH_3 , en 3 porciones durante 45 min, continuando la agitación a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h, a partir de las cuales se dejó alcanzar t.a., observándose por ccf (AcOEt/hexano 1:2) al cabo de 22 h la desaparición del producto de partida. Seguidamente, a la mezcla de reacción se le añadieron 50 mL de una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con CHCl_3 (3x50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2 \rightarrow 1:1) aislándose 0.19 g (0.36 mmol, 24% desde **240**) del 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-1,5,6-tridesoxi-*N*-(1,1-difenilmetil)-1,5-imino-D-glucitol (**242a**) como un sólido amorfo de color blanco y 0.075 g (0.14 mmol, 9% desde **240**) del del 3-*O*-bencil-6-benzoilamino-1,5,6-tridesoxi-*N*-(1,1-difenilmetil)-1,5-imino-L-iditol (**242b**) como aceite amaillo que cristalizó de una mezcla AcOEt/hexano.

3-*O*-bencil-6-benzoilamino-1,5,6-tridesoxi-*N*-(1,1-difenilmetil)-1,5-imino-*D*-glucitol (242a):

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.91 (dd, 1H, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, $J_{1,1'} = 11.5$ Hz; H-1); 2.14 (S_{ancho}, 2H, 2 x OH); 2.63-2.69 (m, 1H, H-5); 3.01 (dd, 1H, $J_{1',2} = 4.3$ Hz, $J_{1',1} = 11.5$ Hz; H-1'); 3.15 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 8.5$ Hz, H-3); 3.55 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 8.5$ Hz, H-4); 3.64-3.77 (m, 2H, H-6 + H-6'); 4.33-4.43 (m, 1H, H-2); 4.72 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh); 4.95 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh); 5.42 (s, 1H, NCHPh₂); 6.56-6.61 (m, 1H, NHBz); 7.16-7.53 (m, 20H, 20 x H-Ph).

RMN-¹³C (CDCl₃ + MeOD, 62.5 MHz, ppm): 36.9 (CH₂); 51.0 (CH₂); 62.1 (CH); 64.7 (CH); 69.2 (CH); 71.3 (CH); 74.5 (CH₂); 85.3 (CH); 126.7, 126.9, 127.0, 127.3, 127.6, 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 129.9, 131.6 (20 x C_{Ar}H); 133.4 (C_{Ar}); 137.0 (C_{Ar}); 138.4 (C_{Ar}); 141.3 (C_{Ar}); 168.8 (CO).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3365 (OH, NH); 3063-2871 (C_{Ar}H); 1659 (CO).

EM-IQ (m/z, %): 523 [(M+H)⁺, 25]; 388 [(M-CH₂NHBz)⁺, 37]; 167 (100); 91 [(PhCH₂)⁺, 49].

[α]_D²⁴: -1.28° (c 0.50, CHCl₃).

3-*O*-bencil-6-benzoilamino-1,5,6-tridesoxi-*N*-(1,1-difenilmetil)-1,5-imino-*L*-iditol (242b):

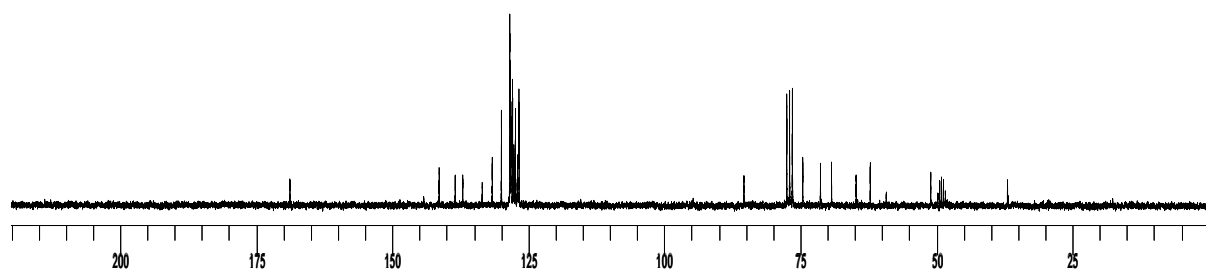
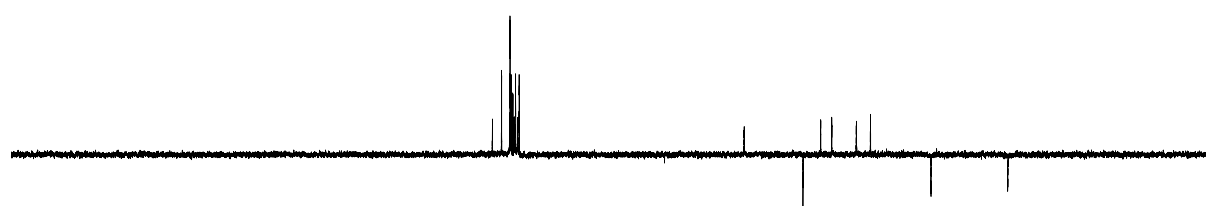
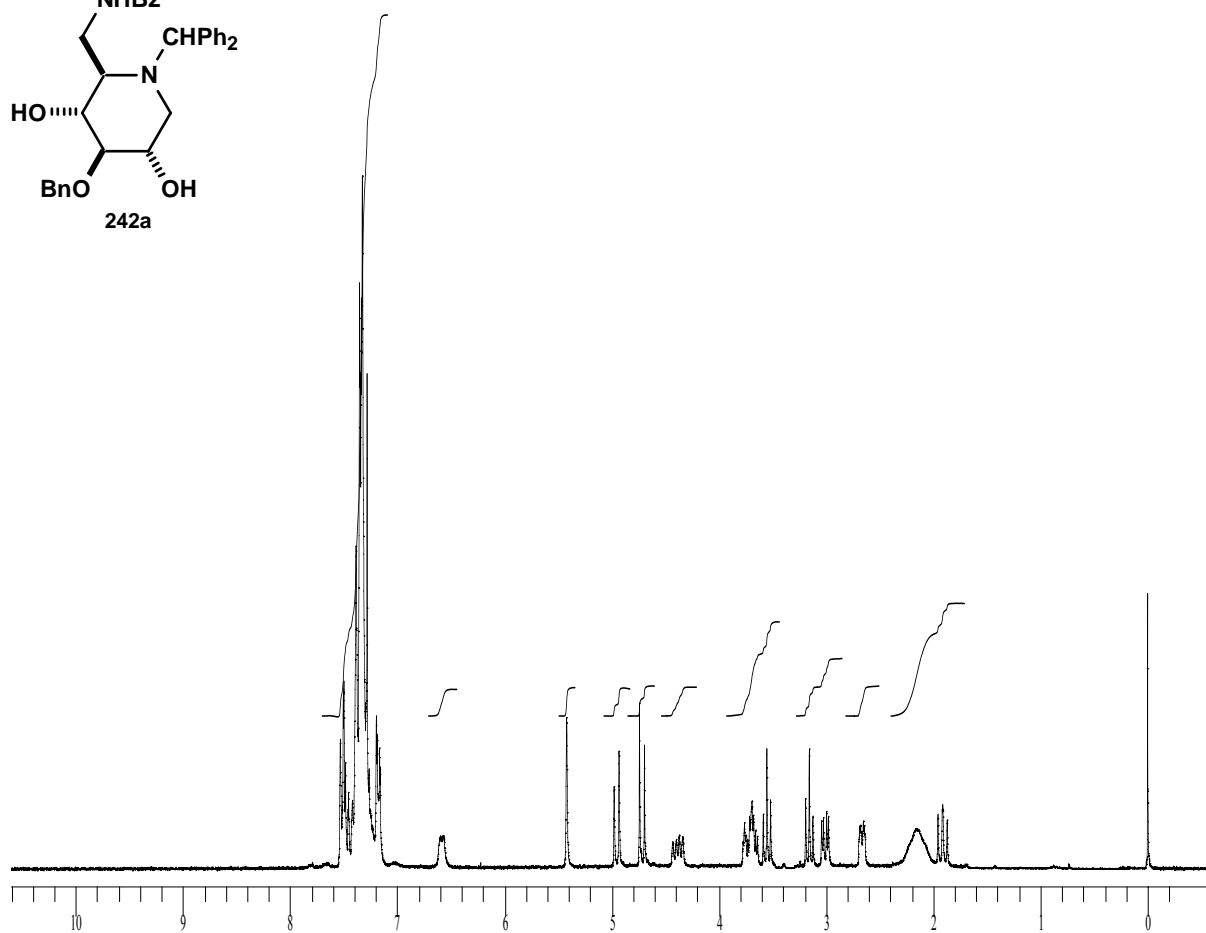
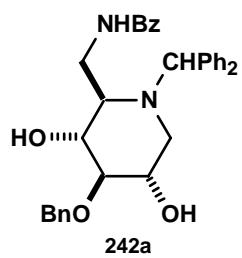
RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 2.56 (dd, 1H, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, $J_{1,1'} = 12.6$ Hz; H-1); 2.89 (dd, 1H, $J_{1',2} = 4.6$ Hz, $J_{1',1} = 12.6$ Hz, H-1'); 2.86-3.22 (m, 3H, 2 x OH + H-5); 3.52 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 8.5$ Hz, H-3); 3.61-4.02 (m, 4H, H-2 + H-4 + H-6 + H-6'); 4.78 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh); 4.90 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh); 4.95 (s, 1H, NCHPh₂); 6.80-6.84 (m, 1H, NHBz); 7.13-7.65 (m, 20H, 20 x H-Ph).

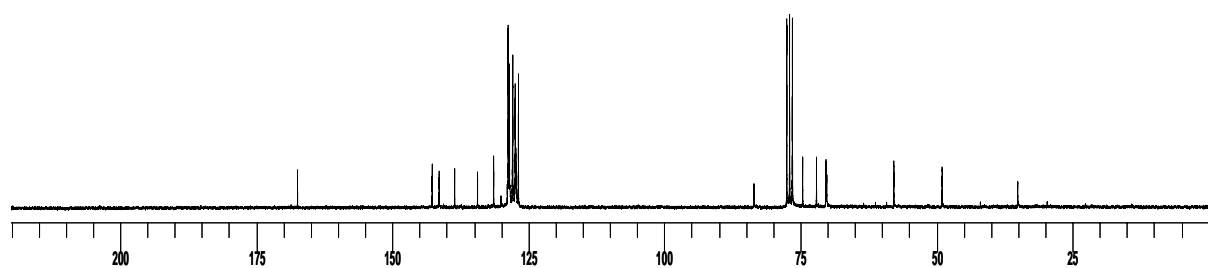
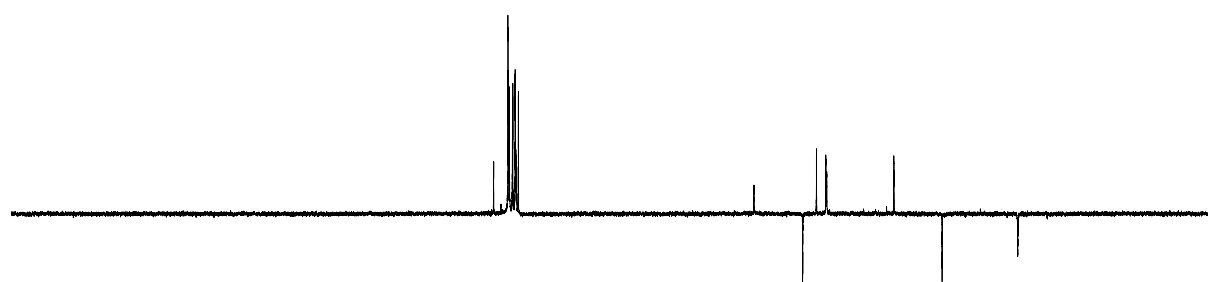
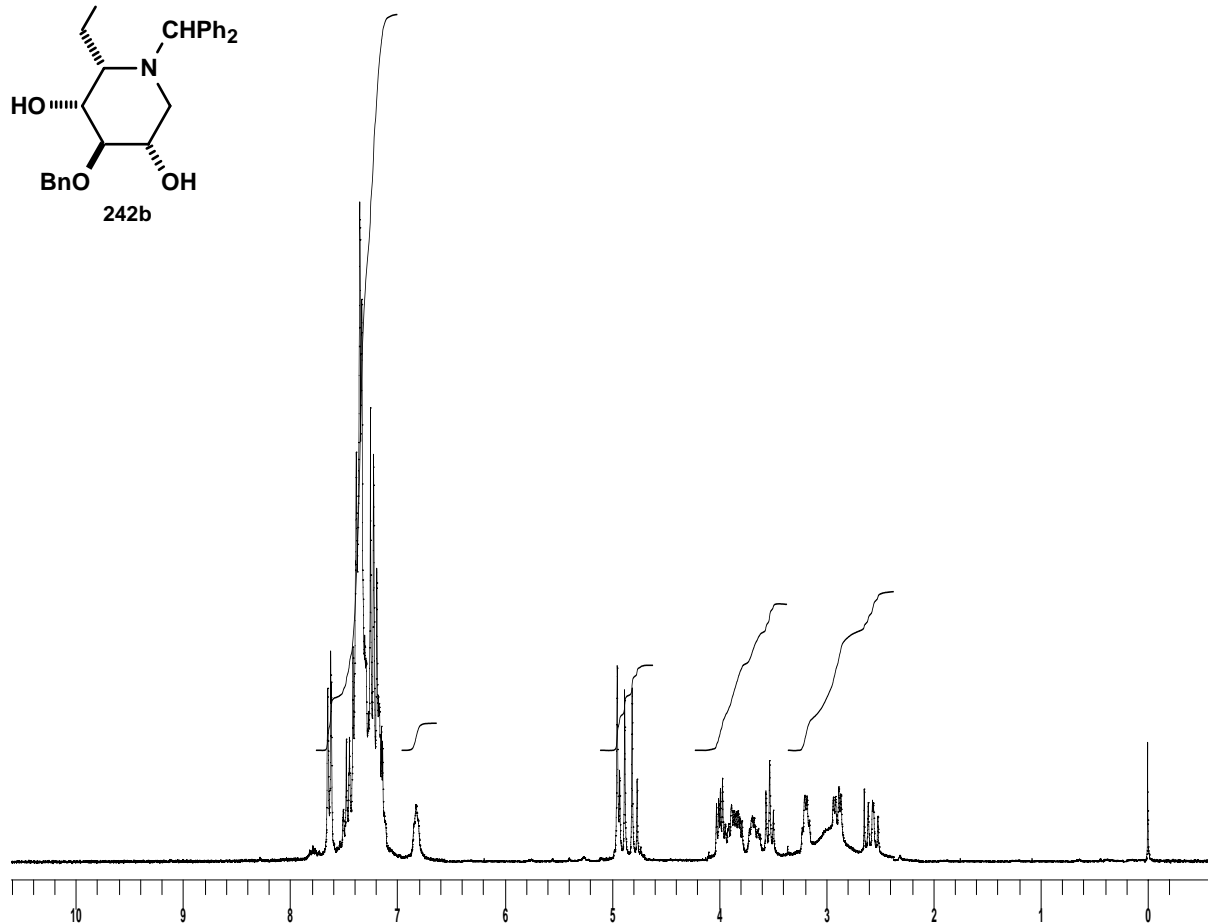
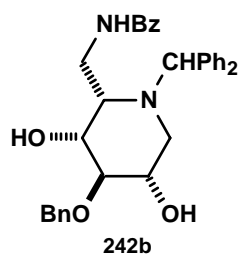
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 35.0 (CH₂); 48.9 (CH₂); 57.8 (CH); 70.1 (CH); 70.3 (CH); 72.0 (CH); 74.5 (CH₂); 83.5 (CH); 126.8, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.8, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 131.6 (20 x C_{Ar}H); 134.3 (C_{Ar}); 138.5 (C_{Ar}); 141.3 (C_{Ar}); 142.6 (C_{Ar}); 167.4 (CO).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3355 (OH, NH); 3084-2855 (C_{Ar}H); 1640 (CO).

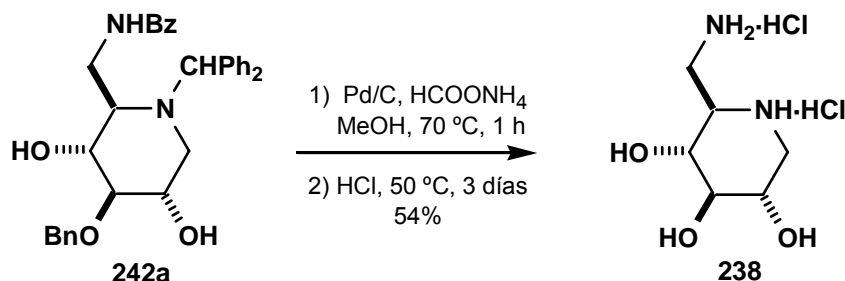
EM-IQ (m/z, %): 523 [(M+H)⁺, 99]; 388 [(M-CH₂NHBz)⁺, 100]; 167 (85); 91 [(PhCH₂)⁺, 68].

p.f.: 128.132 °C (AcOEt/Hexano).





5.57.- Preparación del dihidrocloruro del 6-amino-1,5,6-tridesoxi-1,5-imino-D-glucitol (238).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, a una disolución desoxigenada de 70.5 mg (0.134 mmol) del compuesto **242a** en 4 mL de MeOH se le adicionaron 185 mg (10% en peso) de Pd/C al 10% y 60 mg (0.95 mmol) de HCOONH₄. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo atmósfera de argón durante 1 h, a partir de la cual se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida. La suspensión de reacción se filtró a través de celita lavando con MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en 10 mL de H₂O y se lavó con CHCl₃ (3 x 10 mL). La fase acuosa se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo resultante se disolvió en 3 mL de HCl (6M) y la disolución se agitó a 50 °C durante 3 días. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se concentró a sequedad en el rotavapor, el residuo se disolvió en MeOH y se le añadió Et₂O, hasta la precipitación de un sólido blanco. Se obtuvieron así 17 mg (0.072 mmol, 54 %) del dihidrocloruro del 6-amino-1,5,6-trideoxi-1,5-imino-D-glucitol (**238**) cromatográficamente puro.

RMN-¹H (MeOD, 250 MHz, ppm): 3.92 (dd, 1H, $J_{1,1'} = 11.5$ Hz; $J_{1,2} = 12.1$ Hz, H-1); 4.25-4.49 (m, 6H, H-1' + H-3 + H-4 + H-5 + H-6 + H-6'); 4.60-4.78 (m, 1H, H-2).

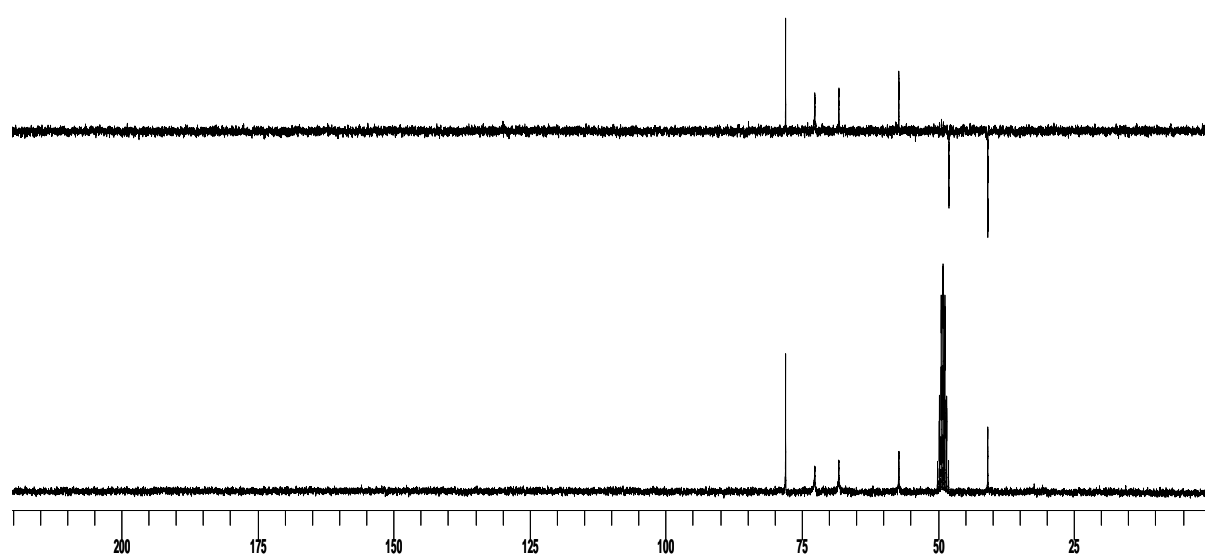
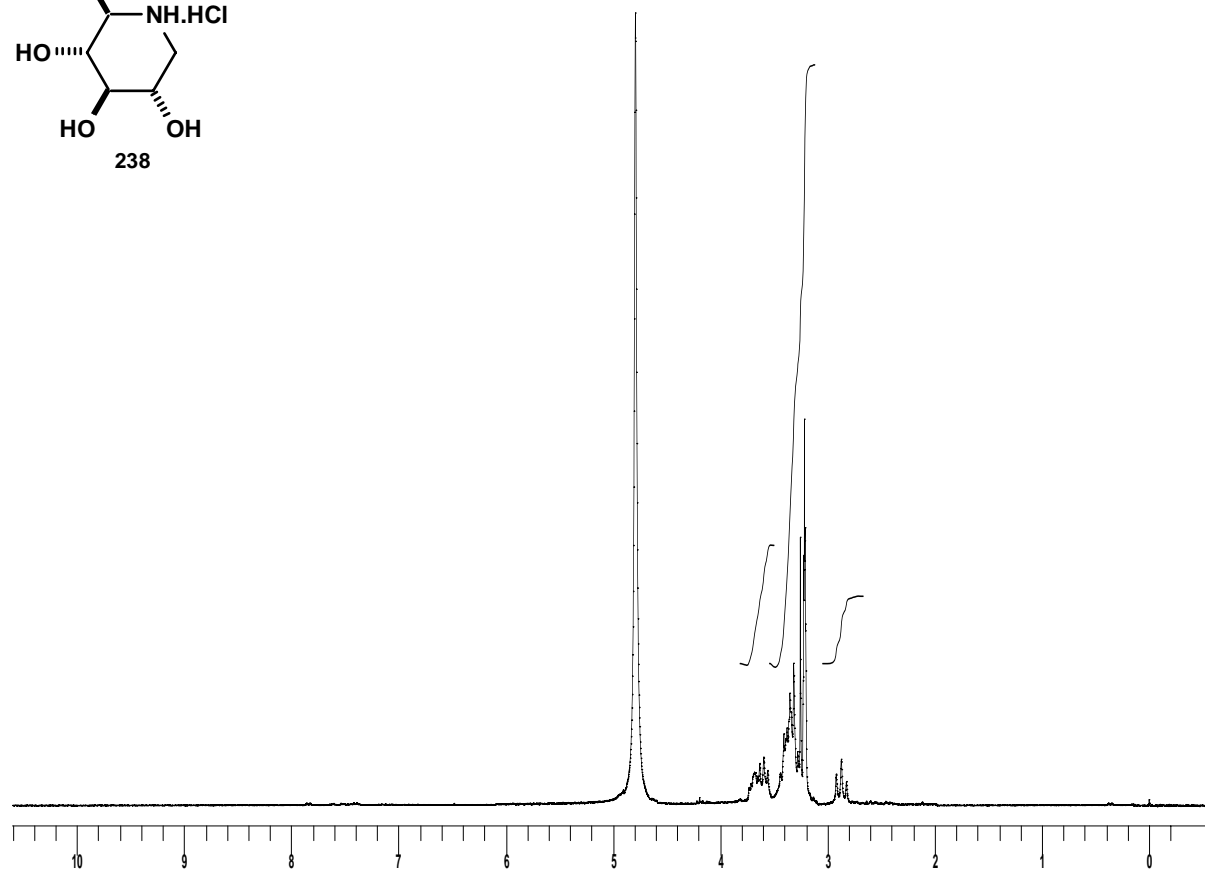
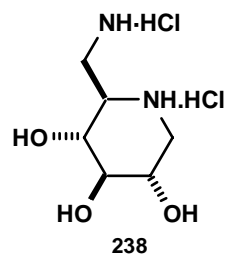
RMN-¹³C (MeOD, 62.5 MHz, ppm): 40.8 (CH₂); 47.9 (CH₂); 57.1 (CH); 68.1 (CH); 72.6 (CH); 76.9 (CH).

IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3425 (OH).

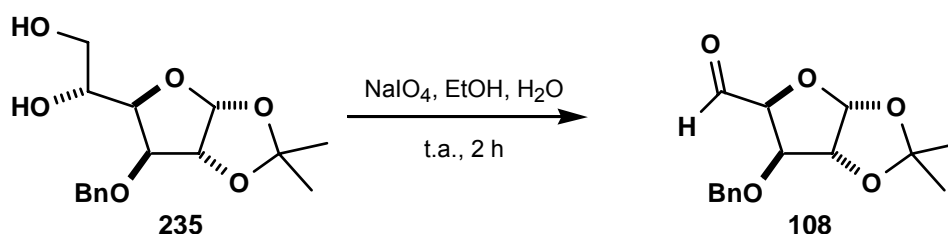
[α]_D²⁴: +11.5° (c 0.12, H₂O).

p.f. : 187-188 °C.(MeOH/Et₂O).

HRMS: calculado para C₆H₁₅N₂O₃ (M+H)⁺: 163.1083. Encontrado: 163.1095. $\Delta m = 1.2 \times 10^{-3}$.

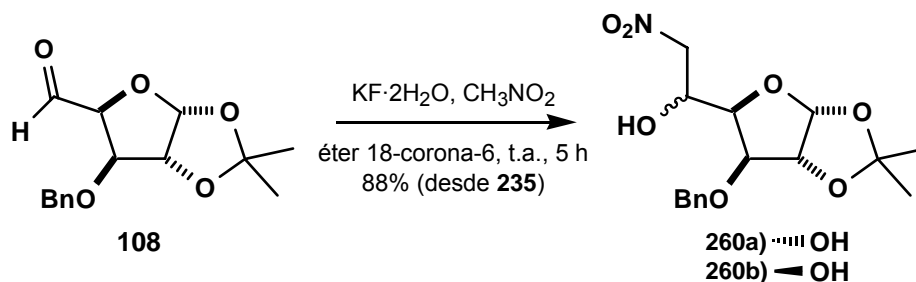


5.58.- Preparación de la 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-*xilo*-pentadial-1,4-furanosa (**108**).



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, a una disolución de 3.420 g (11.02 mmol) del diol **235** en 100 mL de una mezcla EtOH-H₂O (9:1) se le añadieron en varias porciones 7.10 g (33.06 mmol) de NaIO₄ y la suspensión resultante se agitó a t.a. durante 2 h, a partir de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 2:1) la transformación del producto de partida en un nuevo derivado de R_F superior. A continuación, se añadieron 70 mL de CH₂Cl₂ y la mezcla resultante se filtró a través de celita. La disolución filtrada se concentró a sequedad en el rotavapor, obteniéndose así el crudo de la 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-*xilo*-pentadial-1,4-furanosa (**108**) como un aceite claro que, dada su inestabilidad, se usó directamente en la siguiente reacción.

5.59.- Preparación de la 3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- α -D-glucofuranosa (**260a**) y de la 3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- β -L-idofuranosa (**260b**).



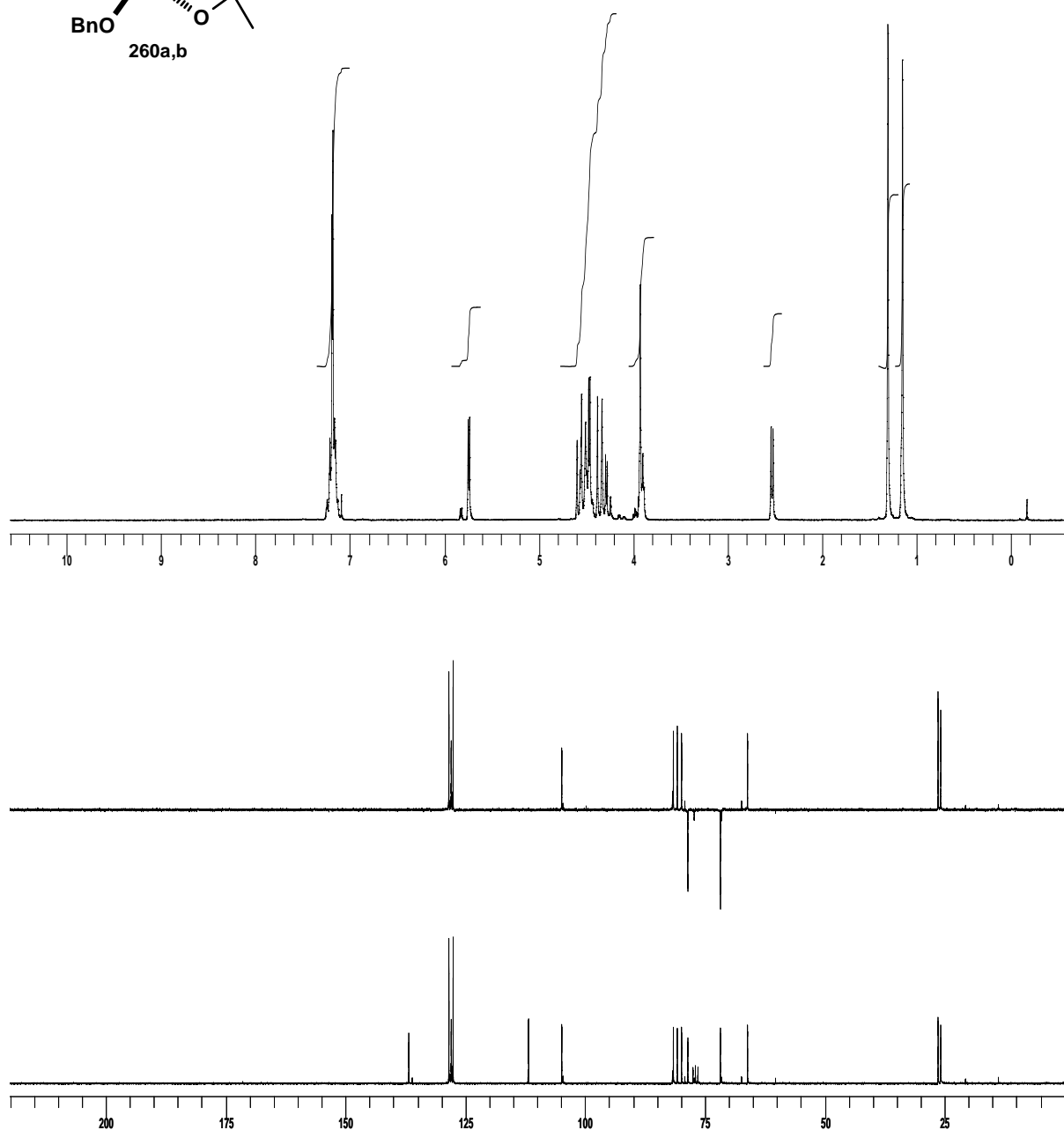
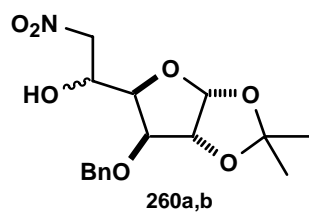
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, a una disolución del aldehído **108**, obtenido en la etapa anterior, en 20 mL de isopropanol se le añadieron 0.520 g (5.51 mmol) de $\text{KF}\cdot\text{2H}_2\text{O}$, 0.580 g (2.20 mmol) de éter 18-corona-6 y 4.70 mL (77.15 mmol) de CH_3NO_2 . La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 5 h, a partir de las cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:4) la desaparición del producto de partida y la formación de dos nuevos compuestos de R_F ligeramente superior. El disolvente se eliminó en el rotavapor y al residuo obtenido se le añadieron 50 mL de H_2O . Se extrajo con AcOEt (3x80 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo así un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3), aislándose 3.280 g (9.66 mmol, 88% desde **235**) de una mezcla en relación 8:1 (calculada por RMN- ^1H) de la 3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- α -D-glucofuranosa (**260a**) y de la 3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- β -L-idofuranosa (**260b**) como un aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.31 (s, 6H, $\text{CH}_{3a} + \text{CH}_{3b}$); 1.47 (s, 6H, $\text{CH}_{3a} + \text{CH}_{3b}$); 2.70 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, $\text{OH}_a + \text{OH}_b$); 3.88-3.95 (m, 4H, $\text{H-5}_a + \text{H-5}_b + \text{H-3}_a + \text{H-3}_b$); 4.27-4.59 (m, 12H, $\text{H-2}_a + \text{H-2}_b + \text{H-4}_a + \text{H-4}_b + \text{H-6}_a + \text{H-6}_b + \text{H-6}'_a + \text{H-6}'_b + \text{CH}_2\text{Ph}_a + \text{CH}_2\text{Ph}_b$); 5.74 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1_a); 5.82 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1_b); 7.15-7.21 (m, 10H, 10 x H-Ph).

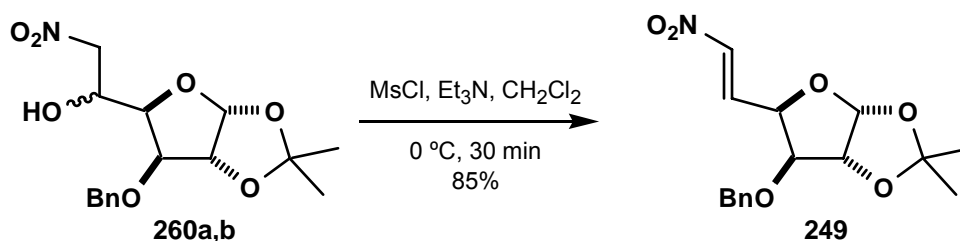
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 25.8 ($\text{CH}_{3a} + \text{CH}_{3b}$); 26.3 ($\text{CH}_{3a} + \text{CH}_{3b}$); 66.1 (CH_a); 67.3 (CH_b); 71.5 (CH_{2b}); 71.7 (CH_{2a}); 77.5 (CH_{2b}); 78.5 (CH_{2a}); 79.2 (CH_b); 79.8 (CH_a); 80.7 ($\text{CH}_a + \text{CH}_b$); 81.6 (CH_a); 81.8 (CH_b); 104.6 (CH_b); 104.8 (CH_a); 111.8 (C_a); 111.9 (C_b); 127.5 (2 x C_{Ar}H_a); 127.8 (2 x C_{Ar}H_b); 127.9 (C_{Ar}H_a); 128.2 (C_{Ar}H_b); 128.4 (2 x C_{Ar}H_a); 128.4 (2 x C_{Ar}H_b); 136.0 (C_{Ar-b}); 136.8 (C_{Ar-a}).

IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3469 (OH); 1554, 1377 (NO_2).

EM-IQ (m/z , %): 340 $[(M+H)^+]$, 9]; 339 $[(M)^+]$, 6]; 338 $[(M-H)^+]$, 32]; 181 (94); 91 $[(\text{CH}_2\text{Ph})^+]$, 100].



5.60.- Preparación de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- α -D-xilo-hex-5-enofuranosa (**249**).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, seco y purgado, a una disolución de 2.650 g (7.81 mmol) de los nitrocompuestos **260a,b** en 9 mL de CH_2Cl_2 , enfriada a 0 °C, se le añadieron lentamente 2.00 mL (24.95 mmol) de MsCl y 2.40 mL (33.53 mmol) de Et_3N . La mezcla resultante se agitó a 0 °C bajo atmósfera de argón durante 30 min, observándose por ccf (AcOEt /hexano 1:3) la transformación del producto de partida en un nuevo compuesto de R_F superior. La mezcla de reacción se filtró a través de celita lavando con CH_2Cl_2 y la disolución filtrada se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en 50 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2x50 mL) y con H_2O (2x50 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt /hexano 1:6) obteniéndose 2.140 g (6.63 mmol, 85%) de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- α -D-xilo-hex-5-enofuranosa (**249**), como un aceite amarillo.

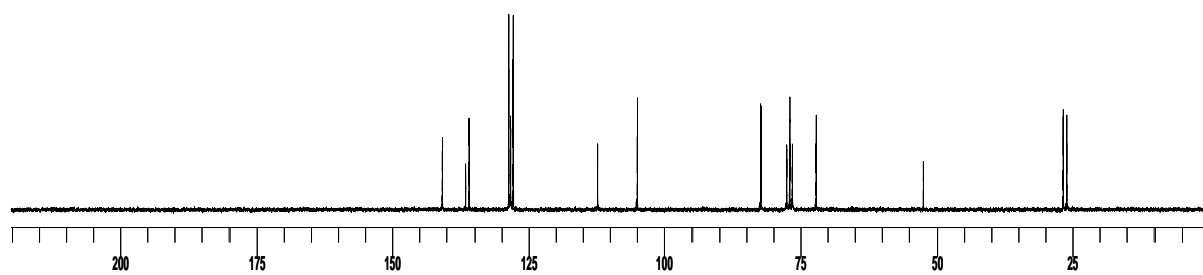
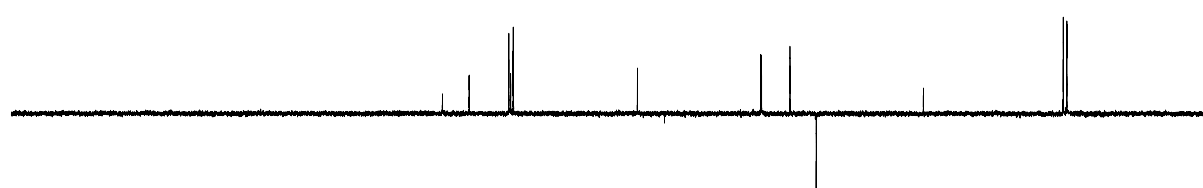
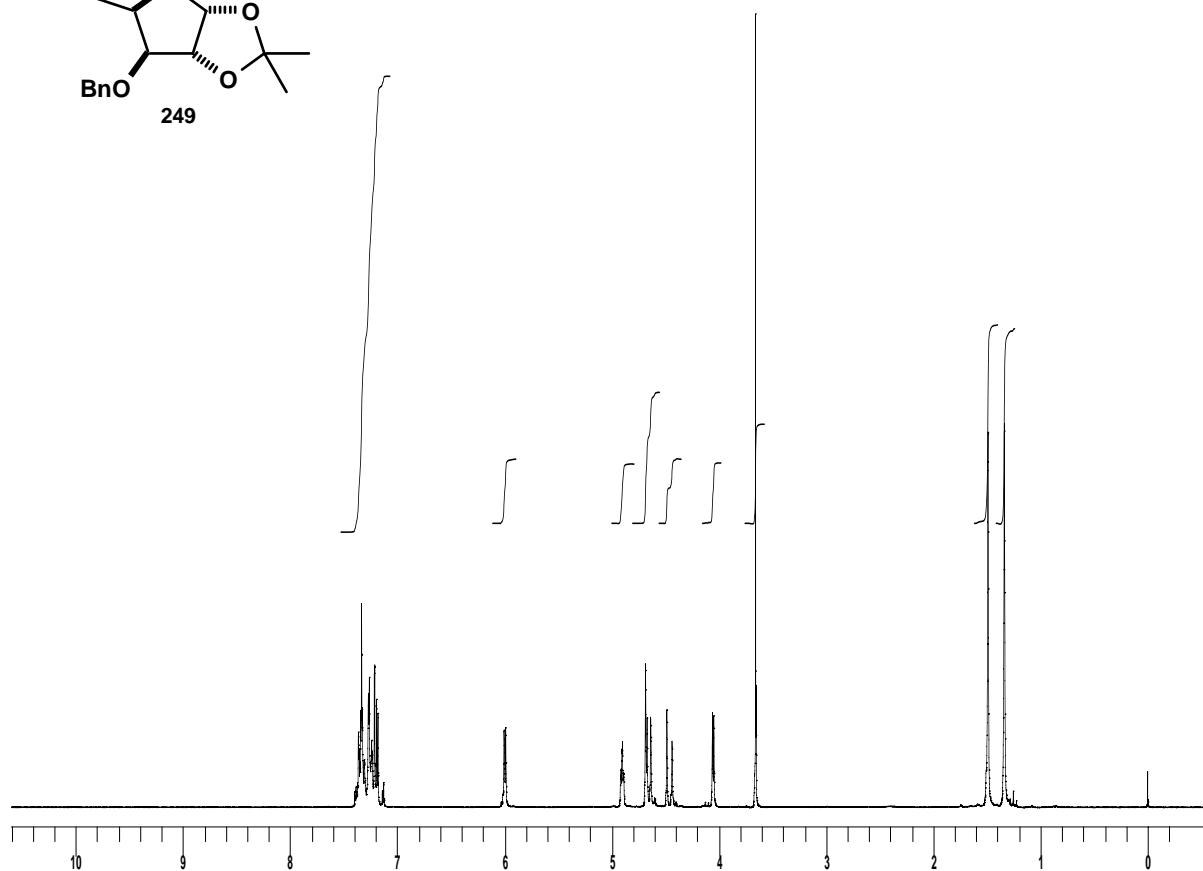
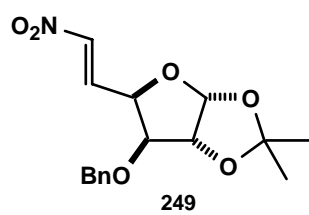
RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.34 (s, 3H, CH_3); 1.49 (s, 3H, CH_3); 4.05 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.2$ Hz, H-3); 4.46 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CHPh); 4.66 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CHPh); 4.64 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.5$ Hz, H-2); 4.90 (td, 1H, $J_{4,6} = 1.0$ Hz, $J_{4,3} = J_{4,5} = 3.2$ Hz, H-4); 6.00 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1); 7.12-7.37 (m, 7H, 5 x H-Ph + H-5 + H-6).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 25.7 (CH_3); 26.4 (CH_3); 71.7 (CH_2); 76.7 (CH); 82.0 (CH); 82.0 (CH); 104.7 (CH); 111.9 (C); 127.5 (2 x C_{ArH}); 127.9 (C_{ArH}); 128.2 (2 x C_{ArH}); 135.8 (CH); 137.2 (C_{Ar}); 140.4 (CH).

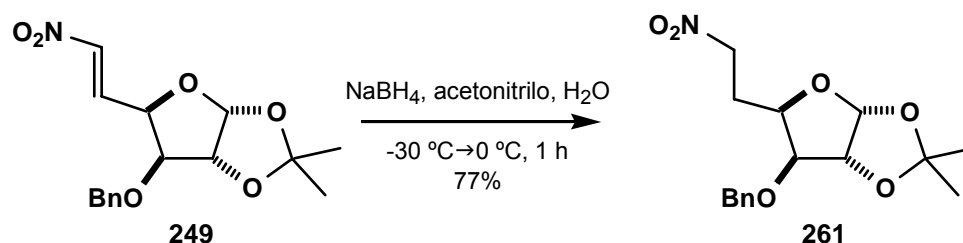
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1661 ($\text{CH}=\text{CH}$); 1527, 1374 (NO_2).

EM-IQ (m/z , %): 322 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 32]; 275 (21); 114 (100); 91 [$(\text{CH}_2\text{Ph})^+$, 45].

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: -32.9° (c 1.10, CHCl_3).



5.61.- Preparación de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- α -D-xilo-hexofuranosa (**261**).



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, a una disolución de 5.14 g (15.99 mmol) del niroderivado **249** en 85 mL de acetonitrilo, enfriada a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de acetona/ CO_2 , se le adicionó una disolución de 1.80 g (47.98 mmol) de NaBH_4 en 24 mL de H_2O . Segidamente, la suspensión resultante se acidificó a $\text{pH}=4$ con una disolución acuosa de HCl 3M y la mezcla de reacción se dejó alcanzar $0\text{ }^\circ\text{C}$, observándose por ccf (AcOEt /hexano 1:6), al cabo de 1 h, la transformación del producto de partida en un nuevo compuesto de R_F ligeramente inferior. El disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 130 mL de H_2O y se extrajo con AcOEt (3x100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt /hexano 1:5) aislándose 3.99 g (12.35 mmol, 77%) de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-6-nitro- α -D-xilo-hexofuranosa (**261**) como un aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.31 (s, 3H, CH_3); 1.46 (s, 3H, CH_3); 2.22-2.50 (m, 2H, H-5 + H-5'); 3.84 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.2\text{ Hz}$, H-3); 4.22 (ddd, 1H, $J_{4,3} = 3.2\text{ Hz}$, $J_{4,5'} = 4.6\text{ Hz}$, $J_{4,5} = 8.2\text{ Hz}$, H-4); 4.37-4.49 (m, 3H, H-6 + H-6' + CHPh); 4.63 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.8\text{ Hz}$, H-2); 4.70 (d, 1H, $J = 12.0\text{ Hz}$, CHPh); 5.89 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8\text{ Hz}$ H-1); 7.29-7.39 (m, 5H, 5 x H-Ph).

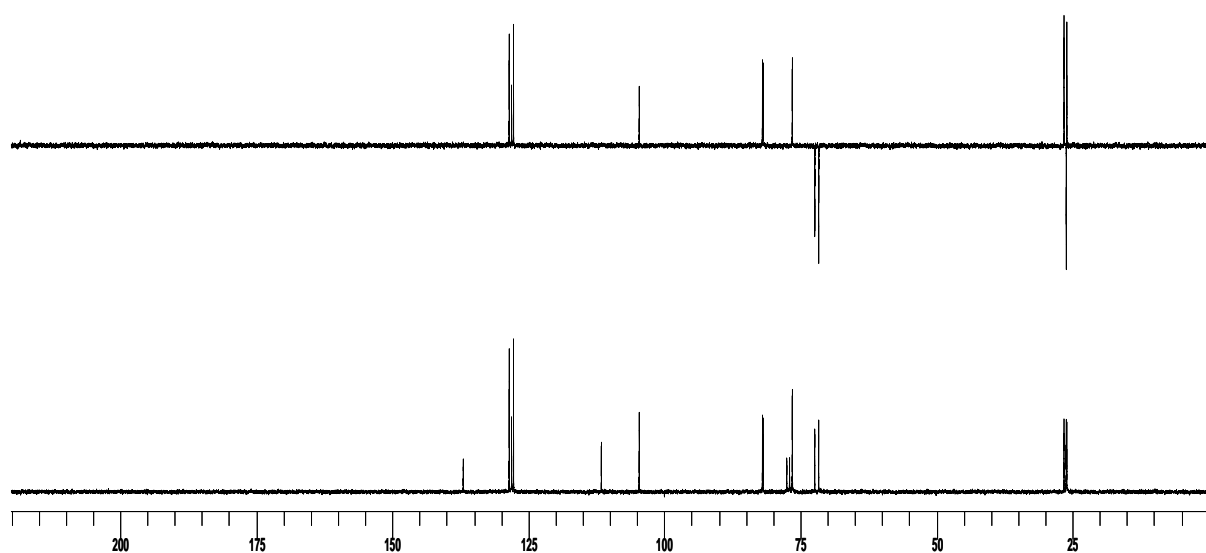
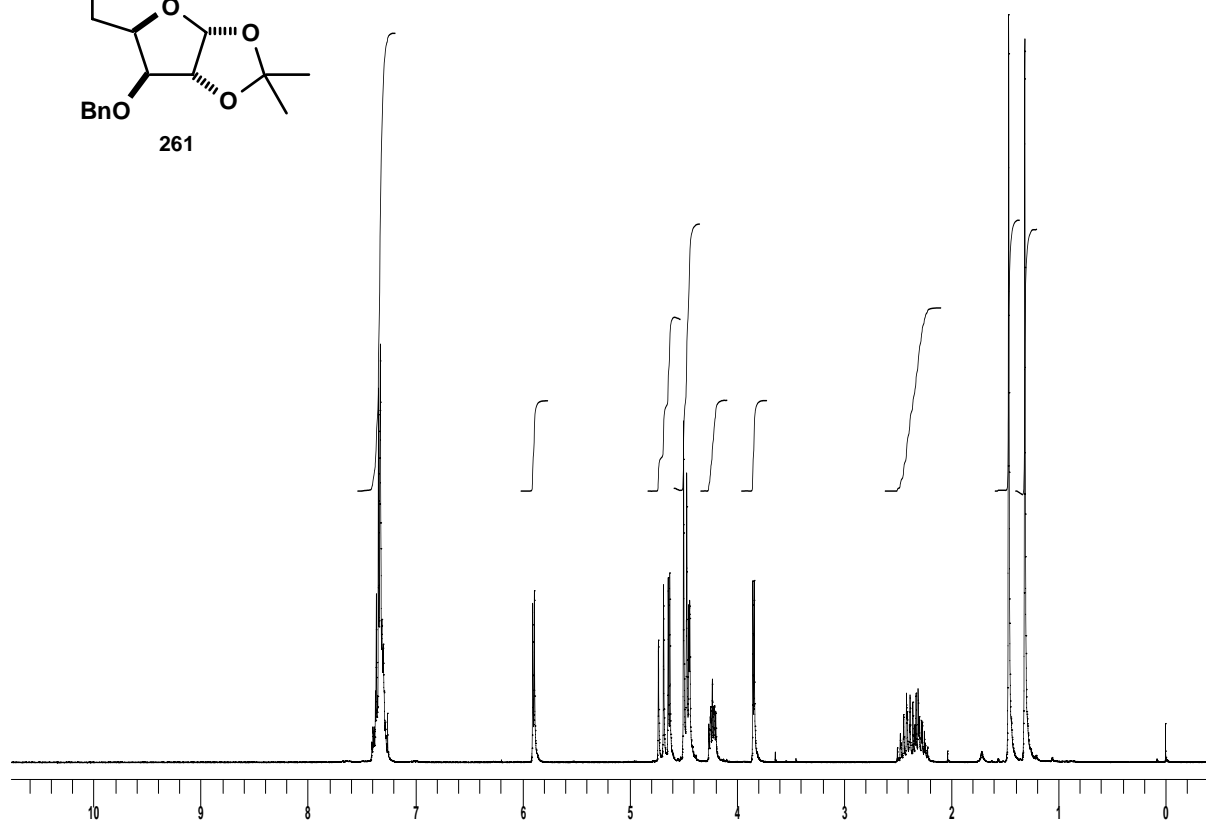
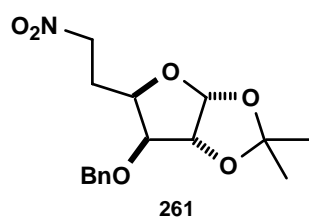
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 26.0 (CH_3); 26.1 (CH_2); 26.5 (CH_3); 71.7 (CH_2); 72.3 (CH_2); 76.5 (CH); 81.8 (CH); 81.9 (CH); 104.6 (CH); 111.5 (C); 127.7 (2 x C_{ArH}); 128.0 (C_{ArH}); 128.5 (2 x C_{ArH}); 136.9 (C_{Ar}).

IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 1551, 1375 (NO_2).

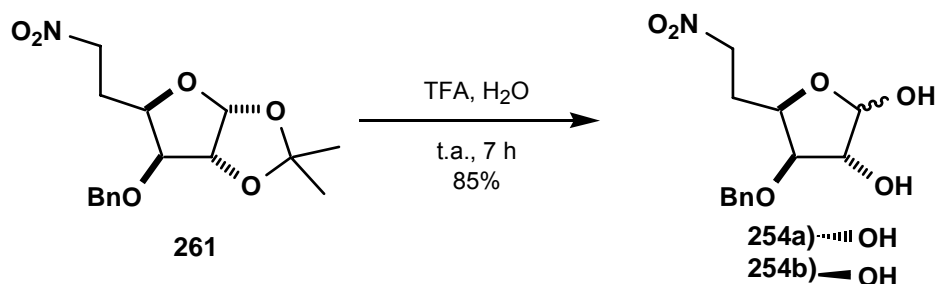
EM-IQ (m/z, %): 324 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 73]; 323 [$(\text{M})^+$, 15]; 248 (91); 181 (93); 91 [$(\text{CH}_2\text{Ph})^+$, 100].

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: -45.3° (c 1.21, CHCl_3).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$: C 59.43, H 6.55, N 4.33; encontrado C 59.68, H 6.64, N 4.24.



5.62.- Preparación de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-6-nitro- α -D-xilo-hexofuranosa (**254a**) y de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-6-nitro- β -D-xilo-hexofuranosa (**254b**).



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.42 g (1.29 mmol) del nitrocompuesto **261** en 23.4 mL de una mezcla 1:1 de TFA/H₂O. La disolución resultante se agitó a t.a. durante 7 h, al cabo de las cuales se observó por ccfc (AcOEt/hexano 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de dos compuestos de R_F inferior. El disolvente se eliminó en el rotavapor, coevaporando con tolueno (3x10 mL) para eliminar las trazas de ácido. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1) aisándose 0.31 g (1.09 mmol, 85%) de una mezcla (2:1) de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-6-nitro- α -D-xilo-hexofuranosa (**254a**) y de la 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-6-nitro- β -D-xilo-hexofuranosa (**254b**) como un aceite amarillo.

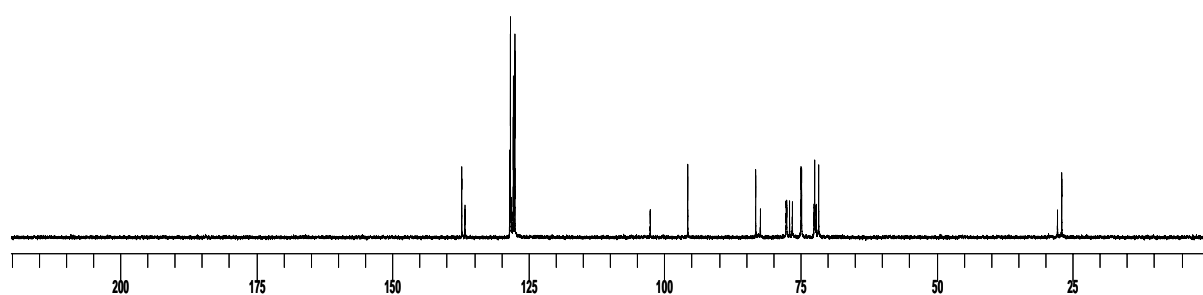
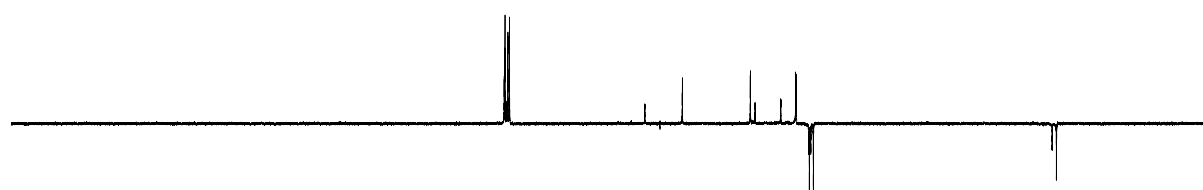
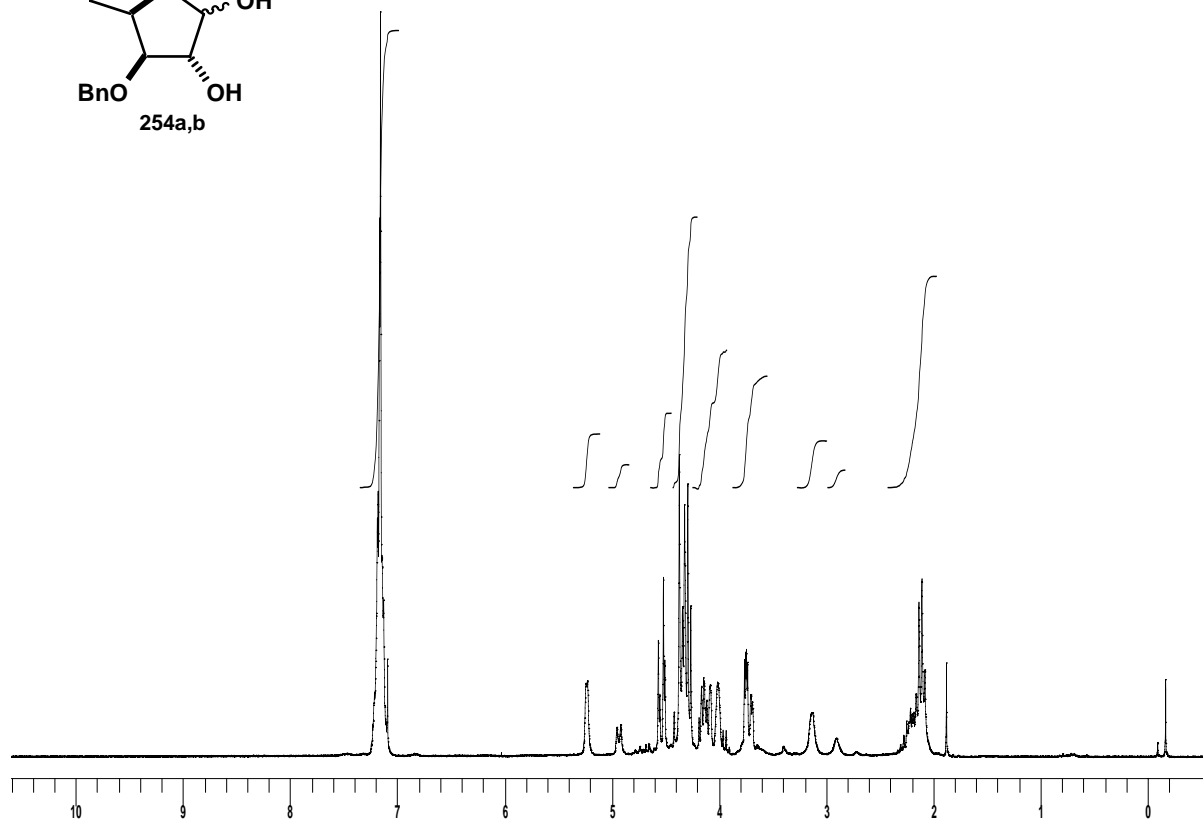
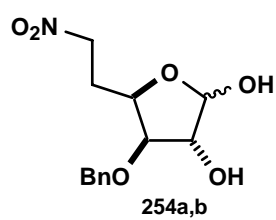
RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 2.07-2.27 (m, 4H, H-5_a + H-5_b + H-5'_a + H-5'_b); 2.90 (s_{ancho}, 1H, OH_b); 3.12 (s_{ancho}, 1H, OH_a); 3.69 (dd, 1H, $J_{3,2} = 1.0$ Hz, $J_{3,4} = 4.3$ Hz, H-3_b); 3.91 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2.7$ Hz, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H-3_a); 4.17 (s_{ancho}, 1H, OH_a); 4.25 (s_{ancho}, 1H, OH_b); 4.27-4.35 (m, 2H, H-4_a + H-4_b); 4.43-4.58 (m, 8H, H-2_a + H-2_b + H-6_a + H-6_b + H-6'_a + H-6'_b + CHPh_a + CHPh_b); 4.69 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CHPh_b); 4.71 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHPh_a); 5.09 (d, 1H, $J_{1,\text{OH}} = 9.0$ Hz, H-1_b); 5.34 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1_a); 7.23-7.36 (m, 10H, 5 x H-Ph_a + 5 x H-Ph_b).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 26.9 (CH_{2a}); 27.7 (CH_{2b}); 71.6 (CH_{2a}); 72.1 (CH_{2b}); 72.3 (CH_{2a}); 72.5 (CH_{2b}); 74.7 (CH_a); 74.8 (CH_a); 77.6 (CH_b); 77.6 (CH_b); 82.3 (CH_b); 83.2 (CH_a); 95.7 (CH_a); 102.6 (CH_b); 127.4, 127.7, 128.0, 128.3, 128.4 (5 x C_{Ar}H_a + 5 x C_{Ar}H_b); 136.6 (C_{Ar-b}); 137.2 (C_{Ar-a}).

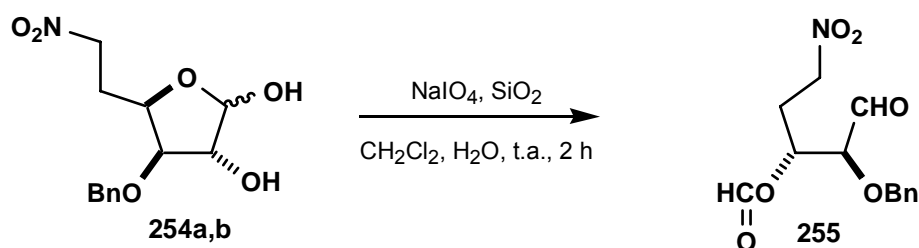
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3395 (OH); 1552, 1377 (NO₂).

EM-IQ (m/z, %): 284 [(M+H)⁺, 3]; 283 [(M)⁺, 6]; 282 [(M-H)⁺, 11]; 181 (57); 91 [(CH₂Ph)⁺, 100].

Análisis elemental: calculado para $C_{13}H_{17}NO_6$: C 55.12, H 6.05, N 4.94; encontrado C 54.92, H 5.90, N 4.87.

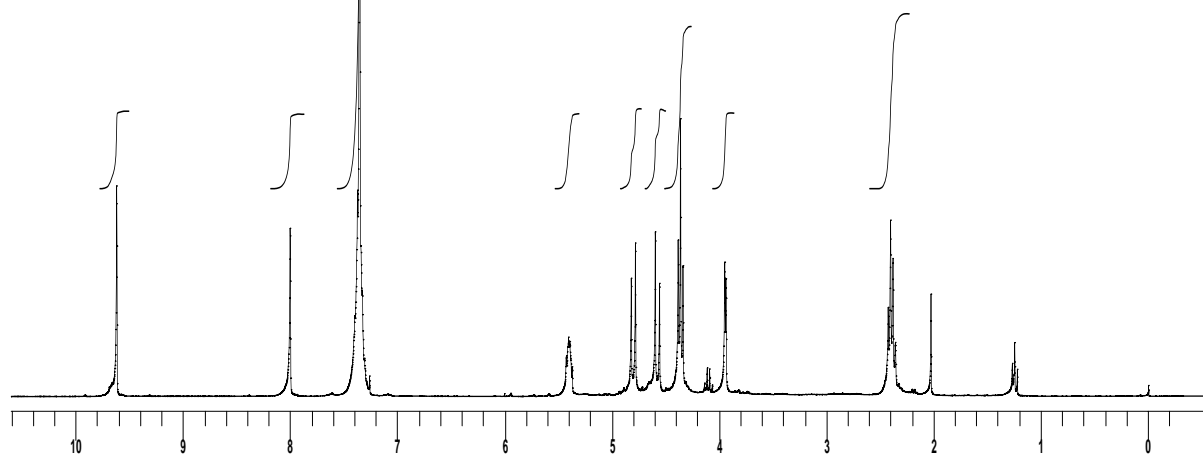
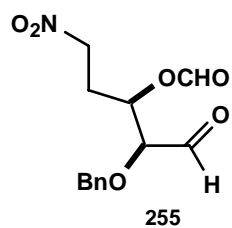


5.63.- Preparación del formiato de (2*S*,3*R*)-2-benciloxi-5-nitro-1-oxapentan-3-ilo (**255**).

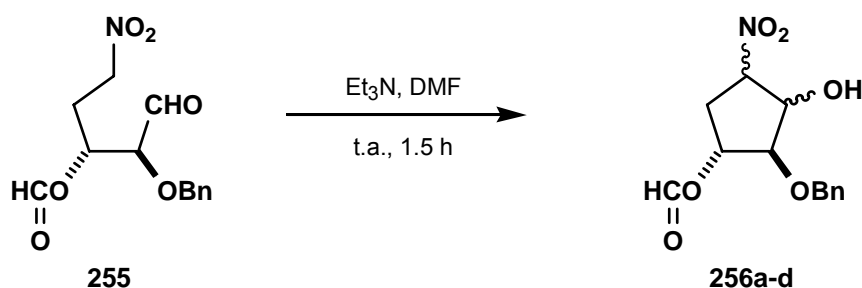


En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadieron 3.5 g de SiO₂, 7 mL de CH₂Cl₂ y 0.79 g (3.70 mmol) de NaIO₄ disueltos en 6 mL de H₂O y sobre la suspensión resultante se adicionó una disolución de 0.525 g (1.85 mmol) de los lactoles **254a,b** en 14 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, observándose por ccf (AcOEt/hexano 1:2) la desaparición del producto de partida y la formación de un nuevo derivado de R_F superior. La mezcla de reacción se filtró lavando con CH₂Cl₂ y la disolución filtrada se concentró a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo así el crudo del formiato de (2*S*,3*R*)-2-benciloxi-5-nitro-1-oxapentan-3-ilo (**255**) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 2.36-2.43 (m, 2H, H-4 + H-4'); 3.95 (d, 1H, *J*_{2,3} = 3.5 Hz, H-2); 4.36 (t, 2H, *J*_{5,4} = *J*_{5,4'} = *J*_{5',4} = *J*_{5',4'} = 3.2 Hz, H-5 + H-5'); 4.58 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, CHPh); 4.80 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, CHPh); 5.37-5.43 (m, 1H, H-3); 7.33-7.40 (m, 5H, 5 x H-Ph); 8.00 (s, 1H, OCHO); 9.62 (s, 1H, CHO).

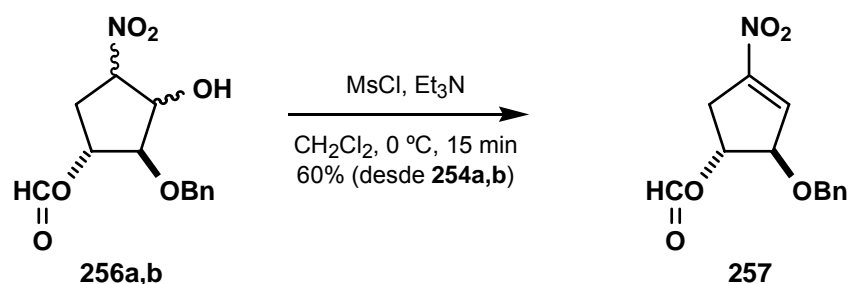


5.64.- Preparación de los formiatos de (1*R*,2*R*)-2-benciloxi-3-hidroxi-4-nitrociclopentilos (256a-d).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, seco y purgado, a una disolución del compuesto **255**, obtenido en la reacción anterior, en 5.5 mL de DMF seca, se le adicionaron 51 μL (0.37 mmol) de Et_3N seca. La disolución resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de argón durante 1.5 h, observándose por ccf (AcOEt/hexano 1:2) la desaparición del producto de partida. La DMF se eliminó a presión reducida en el rotavapor y el residuo obtenido se disolvió en 20 mL de AcOEt y se lavó con 20 mL de H_2O . La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x20 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se obtuvo así el crudo los formiatos de (1*R*,2*R*)-2-benciloxi-3-hidroxi-4-nitrociclopentilos (**256a-d**), que se usó directamente sin purificación adicional.

5.65.- Preparación del formiato de (1*R*,2*R*)-2-benciloxi-4-nitrociclopent-3-enilo (**257**).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, seco y purgado, a una disolución de los nitrocompuestos **256a,b**, obtenidos en la etapa anterior, en 30 mL de CH₂Cl₂, enfriada a 0 °C, se le adicionaron 230 µL (2.96 mmol) de MsCl y 1.0 mL (7.41 mmol) de Et₃N. La mezcla resultante se agitó a 0 °C bajo atmósfera de argón durante 15 min, a partir de los cuales se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:3) la transformación de los productos de partida en un nuevo compuesto de R_F superior. Sobre la mezcla de reacción se añadieron 20 mL de H₂O, se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:6) aislándose 0.290 g (1.10 mmol, 60% desde **254a,b**) del formiato de (1*R*,2*R*)-2-benciloxi-4-nitrociclopent-3-enilo (**257**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm): 2.75 (ddd, 1H $J_{5',3} = 1.7$ Hz, $J_{5',1} = 3.5$ Hz, $J_{5',5} = 17.5$ Hz, H-5'); 3.51 (ddt, 1H, $J_{5,3} = J_{5,2} = 1.7$ Hz, $J_{5,1} = 7.0$ Hz, $J_{5,5'} = 17.5$ Hz, H-5); 4.64 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CHPh); 4.71-4.72 (m, 1H, H-2); 4.73 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CHPh); 5.42 (dt, 1H, $J_{1,2} = J_{1,5'} = 3.5$ Hz, $J_{1,5} = 7.0$ Hz, H-1); 6.83-6.85 (m, 1H, H-3); 7.32-7.37 (m, 5H, 5 x H-Ph); 8.04 (s, 1H, OCHO).

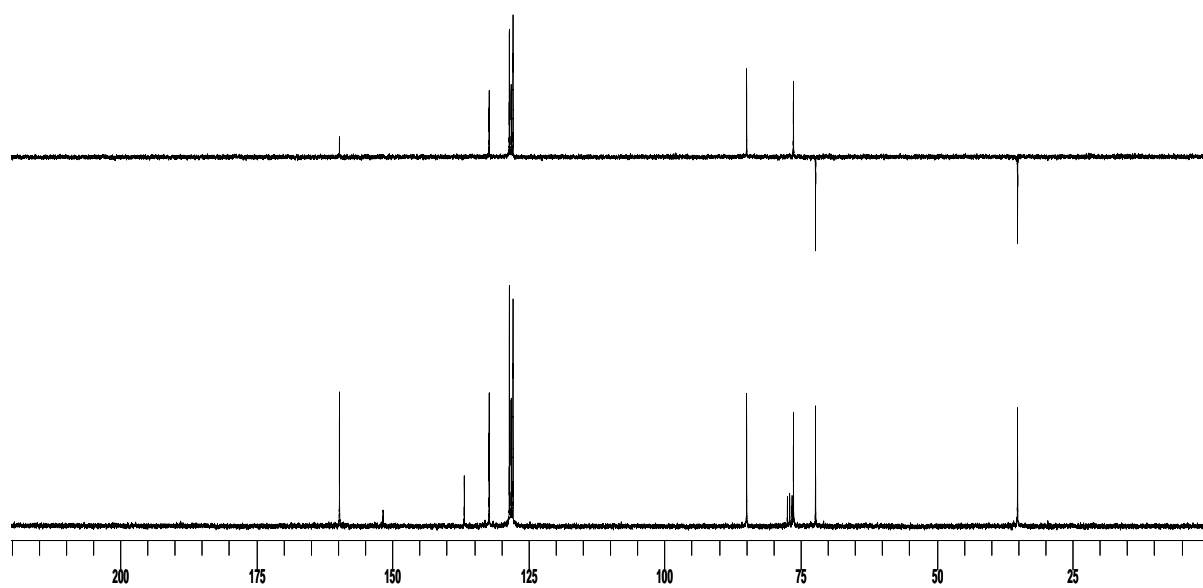
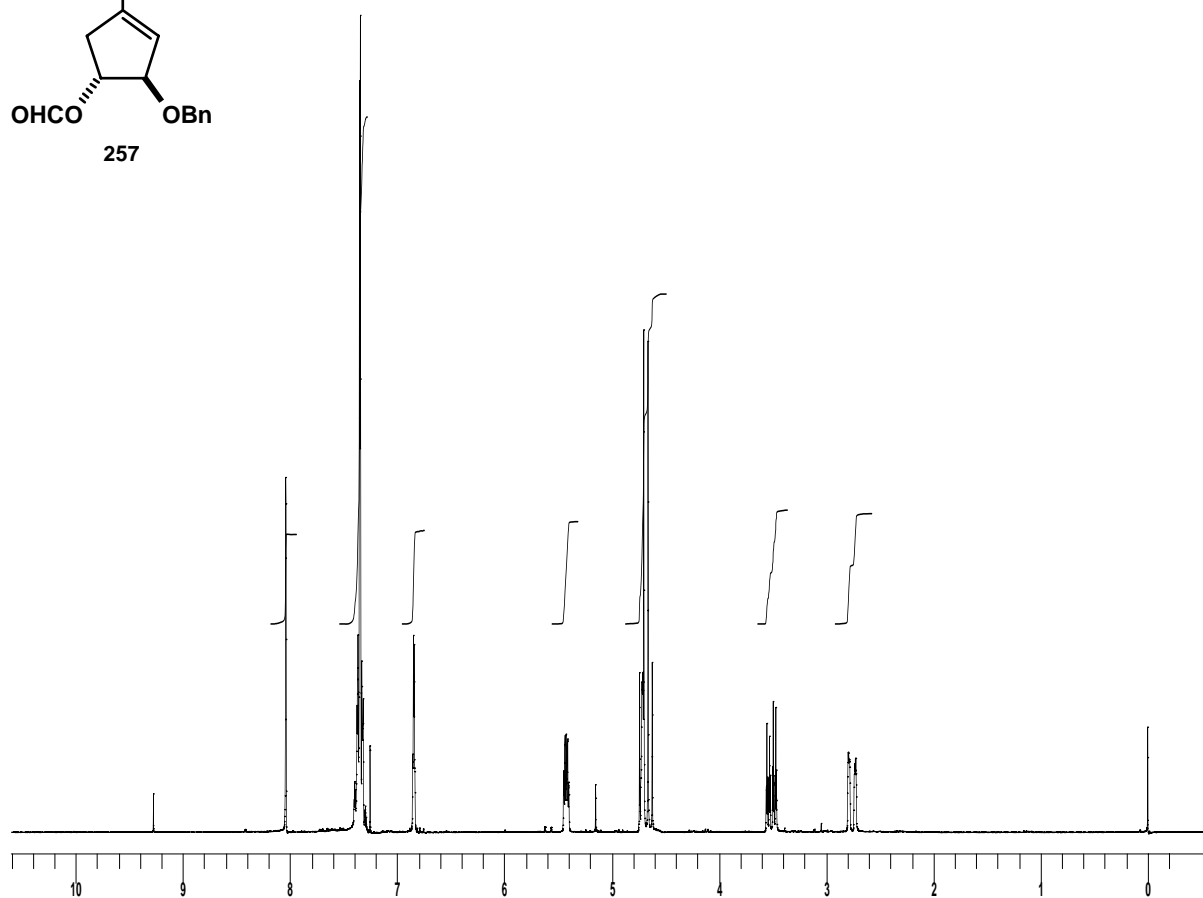
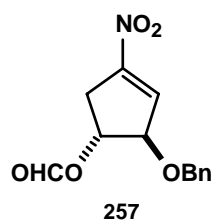
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm): 35.1 (CH₂); 72.2 (CH₂); 76.3 (CH); 84.0 (CH); 127.8 (2 x C_{Ar}H); 128.1 (C_{Ar}H); 128.5 (2 x C_{Ar}H); 132.2 (CH); 136.7 (C_{Ar}); 151.7 (CO); 159.7 (CHO).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 1726 (CO); 1553, 1360 (NO₂).

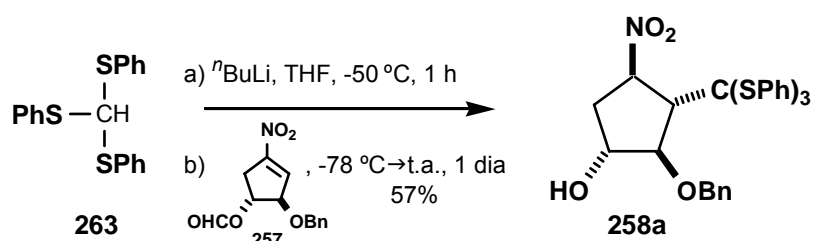
EM-IQ (m/z, %): 264 [(M+H)⁺, 64]; 263 [(M)⁺, 3]; 218 (78); 156 (57); 91 [(PhCH₂)⁺, 100].

[α]_D²³: -112.9° (c 1.45, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para C₁₃H₁₃NO₅: C 59.31, H 4.98; encontrado C 59.18, H 4.81.



5.66.- Preparación del (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-benciloxi-4-nitro-3-(tris(feniltio)metil)ciclopentanol (258a).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, seco y purgado, a una disolución de 0.45 g (1.33 mmol) de (PhS)₃CH en 2.7 mL de THF seco, enfriada a -78 °C en un baño de acetona/CO₂, se le añadieron 0.84 mL (1.33 mmol) de *n*BuLi y la disolución resultante se agitó a 50 °C durante 1 h, a partir de la cual, se enfrió a -78 °C y se le adicionó una disolución de 0.27 g (1.02 mmol) del formiato **257** en 2 mL de THF seco. La mezcla resultante se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 1 día, dejando que la reacción alcanzase la t.a. Por ccf (AcOEt/hexano 1:4) se observó la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F inferior. El disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor, el residuo obtenido se disolvió en 20 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con 30 mL de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:4) aislándose 0.335 g (0.58 mmol, 57%) del (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-benciloxi-4-nitro-3-(tris(feniltio)metil)ciclopentanol (**258a**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 1.92 (*s*_{ancho}, 1H, OH); 2.24-2.40 (m, 2H, H-5 + H-5'); 3.77 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 4.1 Hz, *J*_{3,2} = 5.4 Hz, H-3); 4.28-4.36 (m, 2H, H-1 + H-2); 4.64 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 4.77 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 5.29 (dt, 1H, *J*_{4,3} = *J*_{4,5} = 4.1 Hz, *J*_{4,5'} = 8.2 Hz, H-4); 7.16-7.32 (m, 14H, 14 x H-Ph); 7.46-7.50 (m, 6H, 6 x H-Ph).

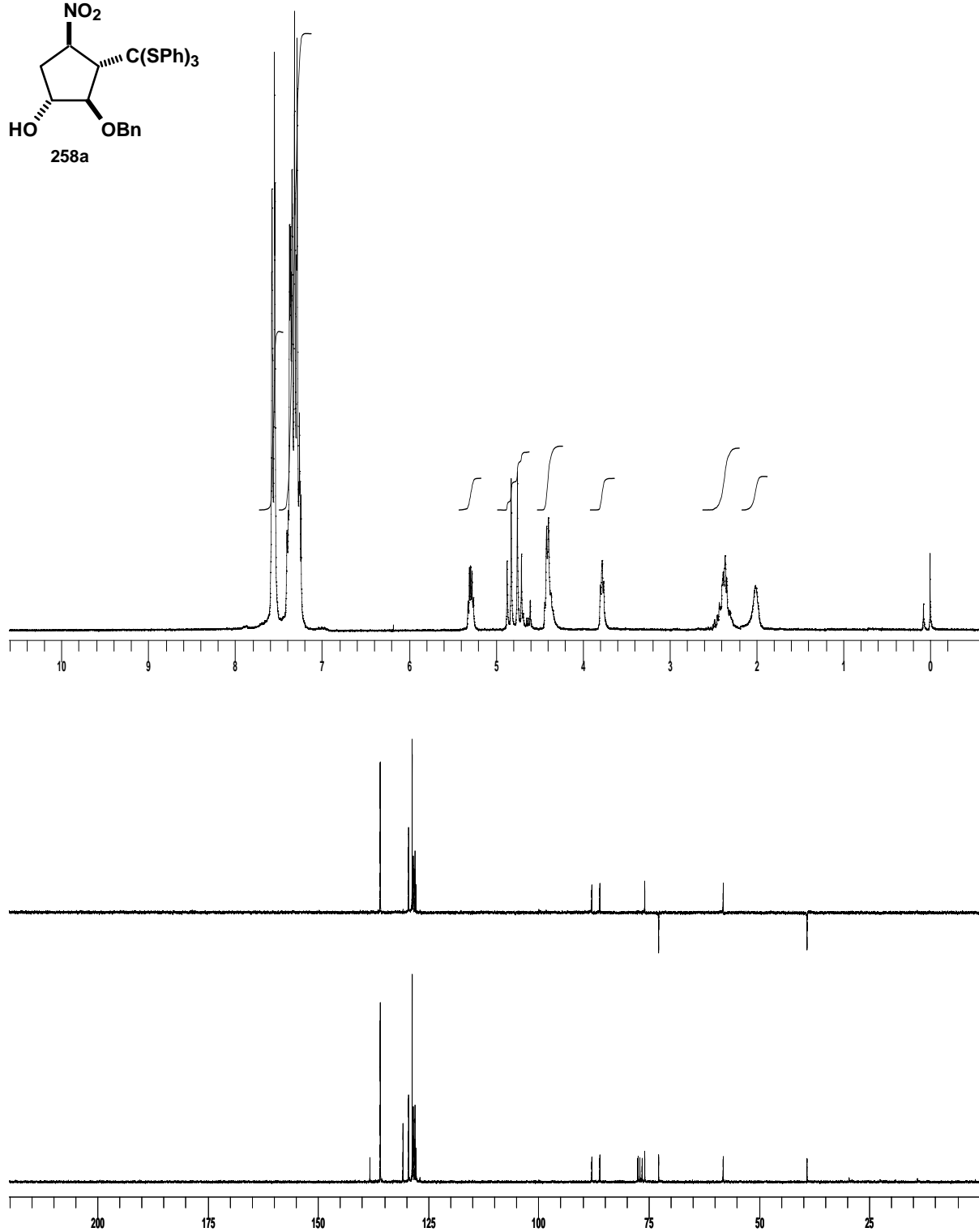
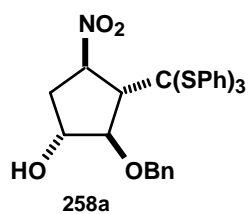
RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 39.1 (CH₂); 58.1 (CH); 72.7 (CH₂); 75.8 (CH); 77.5 (C); 86.0 (CH); 87.9 (CH); 127.7 (C_{Ar}H); 127.9 (2 x C_{Ar}H); 128.3 (2 x C_{Ar}H); 128.6 (7 x C_{Ar}H); 129.4 (2 x C_{Ar}H); 130.7 (3 x C_{Ar}H); 135.8 (6 x C_{Ar}H); 138.2 (C_{Ar}).

IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3451 (OH); 1551, 1365 (NO₂).

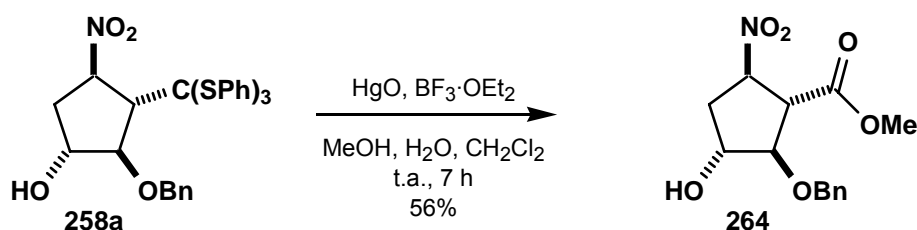
EM-IQ (m/z, %): 466 [(M-SPh)⁺, 95]; 356 [(M-2SPh)⁺, 96]; 266 (66); 91 [(PhCH₂)⁺, 100].

[α]_D²³: +158.3° (c 0.68, CHCl₃).

Análisis elemental: calculado para $C_{31}H_{29}NO_4S_3$: C 64.67, H 5.08, N 2.43, S 16.71; encontrado C 64.54, H 5.37, N 2.34, S 16.74.



5.67.- Preparación del (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-benciloxi-3-hidroxi-5-nitrociclopentanocarboxilato de metilo (**264**).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, a una suspensión de 0.80 g (3.71 mmol) de HgO en 49 mL de CH₂Cl₂ y 3.9 mL de H₂O se le añadieron, bajo atmósfera de argón, 0.19 mL (1.48 mmol) de trifluoroboroeterato y una disolución de 0.71 g (1.24 mmol) del compuesto **258a** en 7 mL de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 7 h, observándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/hexano 1:2) la transformación del producto de partida en un nuevo compuesto de R_F inferior. La suspensión se filtró a través de celita, lavando con AcOEt y la disolución filtrada se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en 30 mL de AcOEt y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (3x30 mL) y con H₂O (30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) aislándose 0.205 g (0.69 mmol, 56%) del (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-benciloxi-3-hidroxi-5-nitrociclopentanocarboxilato de metilo (**264**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz, ppm): 2.01 (*S*_{ancho}, 1H, OH); 2.41 (ddd, 1H, *J*_{4,5} = 3.2 Hz, *J*_{4,3} = 7.6 Hz, *J*_{4,4'} = 13.9 Hz, H-4); 2.64 (ddd, 1H, *J*_{4',3} = 5.2 Hz, *J*_{4',5} = 7.6 Hz, *J*_{4',4} = 13.9 Hz, H-4'); 3.72-3.75 (m, 1H, H-1); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.09-4.12 (m, 1H, H-2); 4.29-4.33 (m, 1H, H-3); 4.55 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 4.68 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHPh); 5.63-5.45 (m, 1H, H-5); 7.30-7.37 (m, 5H, 5 x H-Ph).

RMN-¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz, ppm): 37.5 (CH₂); 52.8 (CH); 53.0 (OCH₃); 71.7 (CH₂); 75.0 (CH); 84.5 (CH); 86.6 (CH); 127.7 (2 x C_{Ar}H); 128.0 (C_{Ar}H); 128.4 (2 x C_{Ar}H); 137.1 (C_{Ar}); 171.3 (CO).

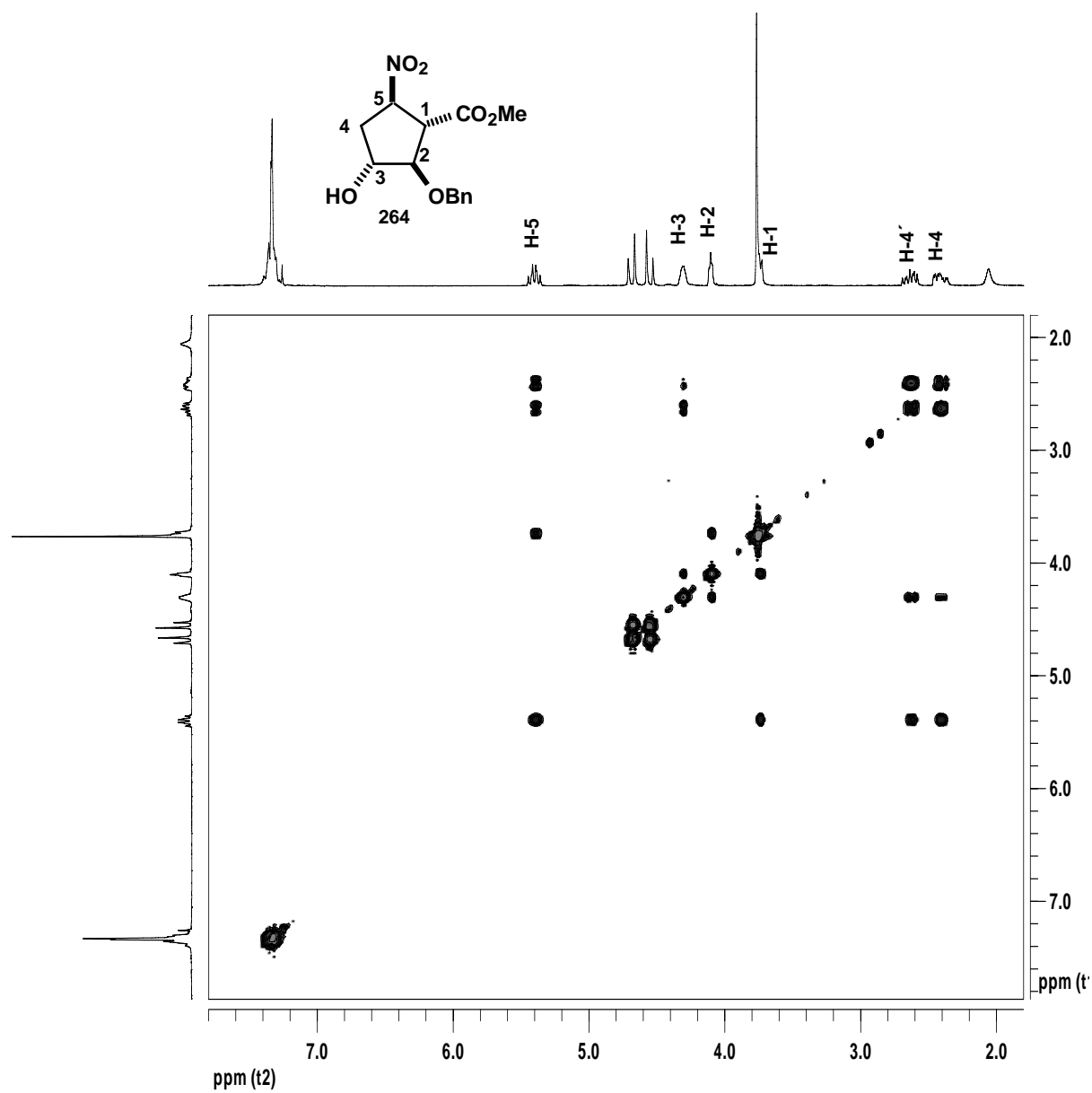
IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3467 (OH); 1737 (CO); 1552, 1373 (NO₂).

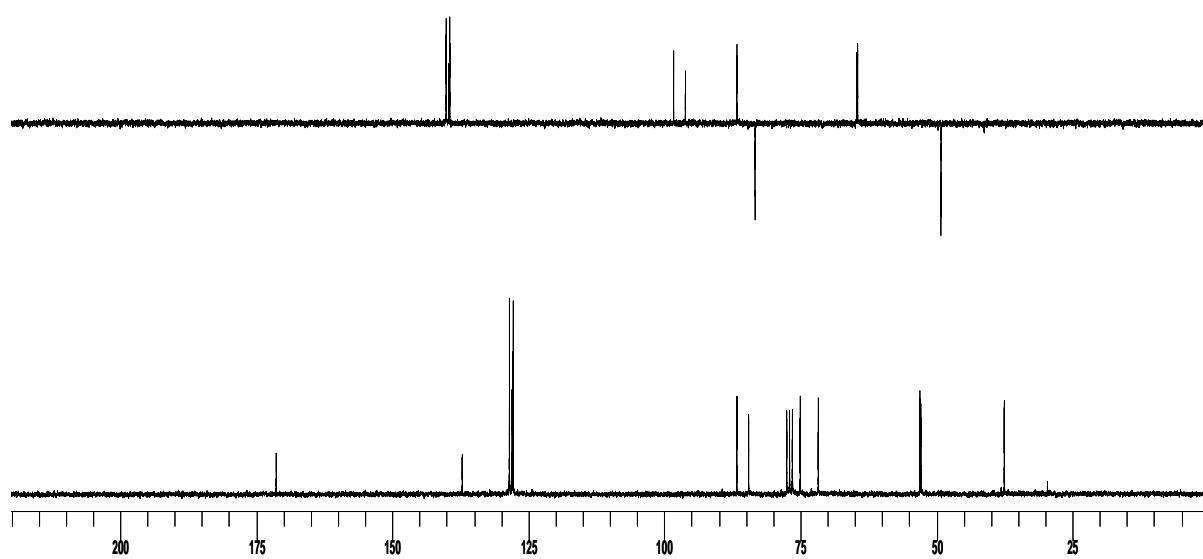
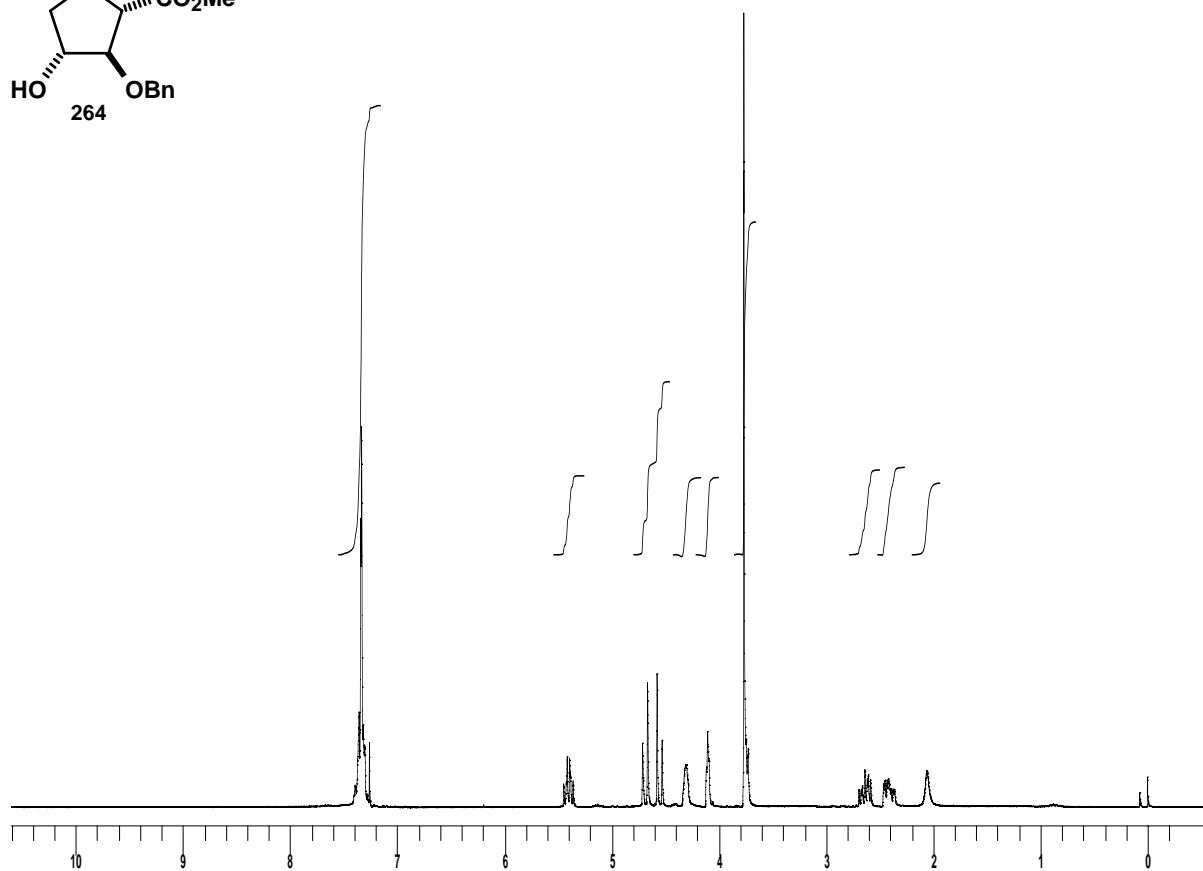
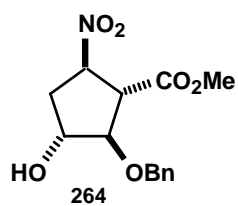
EM-IQ (m/z, %): 296 [(M+H)⁺, 72]; 295 [(M)⁺, 20]; 294 [(M-H)⁺, 80]; 181 (99); 91 [(PhCH₂)⁺, 100].

[α]_D²³: +113.0° (c 1.15, CHCl₃).

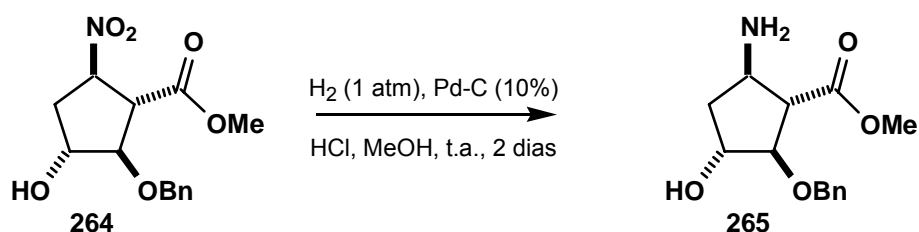
Análisis elemental: calculado para C₁₄H₁₇NO₆: C 56.94, H 5.80, N 4.74; encontrado C 56.99, H 5.71, N 4.63.

COSY



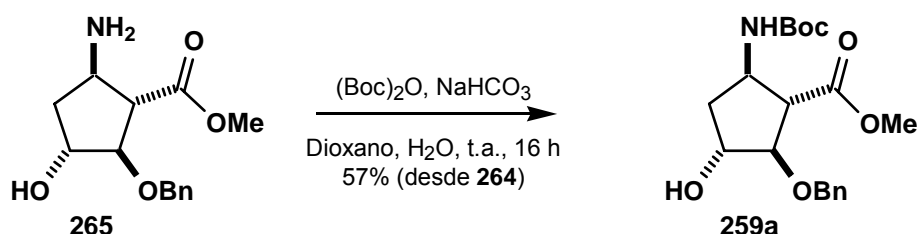


5.68.- Preparación del (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-amino-2-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**265**).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, a una disolución desoxigenada de 46 mg (0.15 mmol) del nitroéster **264** y 15 μL de HCl (1M) en 10 mL de MeOH, se le añadieron 46 mg (10% en peso de Pd) de Pd sobre carbón activo del 10%. La mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de H_2 ($P = 1 \text{ atm}$) durante 2 días, observándose por ccf (AcOEt/hexano 1:2) la desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, lavando con MeOH, y la disolución filtrada se concentró a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo así el crudo del (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-5-amino-2-benciloxi-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**265**) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción.

5.69.- Preparación del (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-benciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**259a**).



En un matraz de fondo redondo de 10 mL, a una disolución de la amina **265**, obtenida en la reacción anterior, en 300 μL de dioxano se le añadieron 85 mg (1.01 mmol) de NaHCO_3 , disueltos en 300 μL de H_2O , y 110 mg (0.50 mmol) de $(\text{Boc})_2\text{O}$. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h, a partir de las cuales se observó por ccfc ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) la transformación del producto de partida en un compuesto de R_F superior. A la mezcla de reacción se le añadieron 10 mL de H_2O y se extrajo con AcOEt (3x10 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt /hexano 1:1) aislándose 33 mg (0.09 mmol, 57% desde **264**) del (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-benciloxi-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo (**259a**) como un aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm): 1.35 (s, 9H, 3 x CH_3); 1.92 (dt, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 7.1$ Hz, $J_{4,4'} = 13.9$ Hz, H-4); 2.15 (ddd, 1H, $J_{4',3} = 3.5$ Hz, $J_{4',5} = 7.6$ Hz, $J_{4',4} = 13.9$ Hz, H-4'); 2.74 (dd, 1H, $J_{1,2} = 5.4$ Hz, $J_{1,5} = 7.1$ Hz, H-1); 2.78 (s_{ancho} , 1H, OH); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 4.02-4.09 (m, 1H, H-2); 4.21 (dt, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4'} = 3.5$ Hz, $J_{3,4} = 7.1$ Hz, H-3); 4.37-4.45 (m, 1H, H-5); 4.55 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHPh); 4.61 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHPh); 4.90 (d, 1H, $J_{\text{NH},5} = 8.2$ Hz, NH); 7.28-7.40 (m, 5H, 5 x H-Ph).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz, ppm): 28.2 (3 x CH_3); 39.7 (CH_2); 52.3 ($\text{OCH}_3 + \text{CH}$); 56.4 (CH); 72.0 (CH_2); 75.2 (CH); 79.6 (C); 87.8 (CH); 127.7 (2 x C_{ArH}); 127.8 (C_{ArH}); 128.4 (2 x C_{ArH}); 137.6 (C_{Ar}); 155.0 (CO); 173.8 (CO).

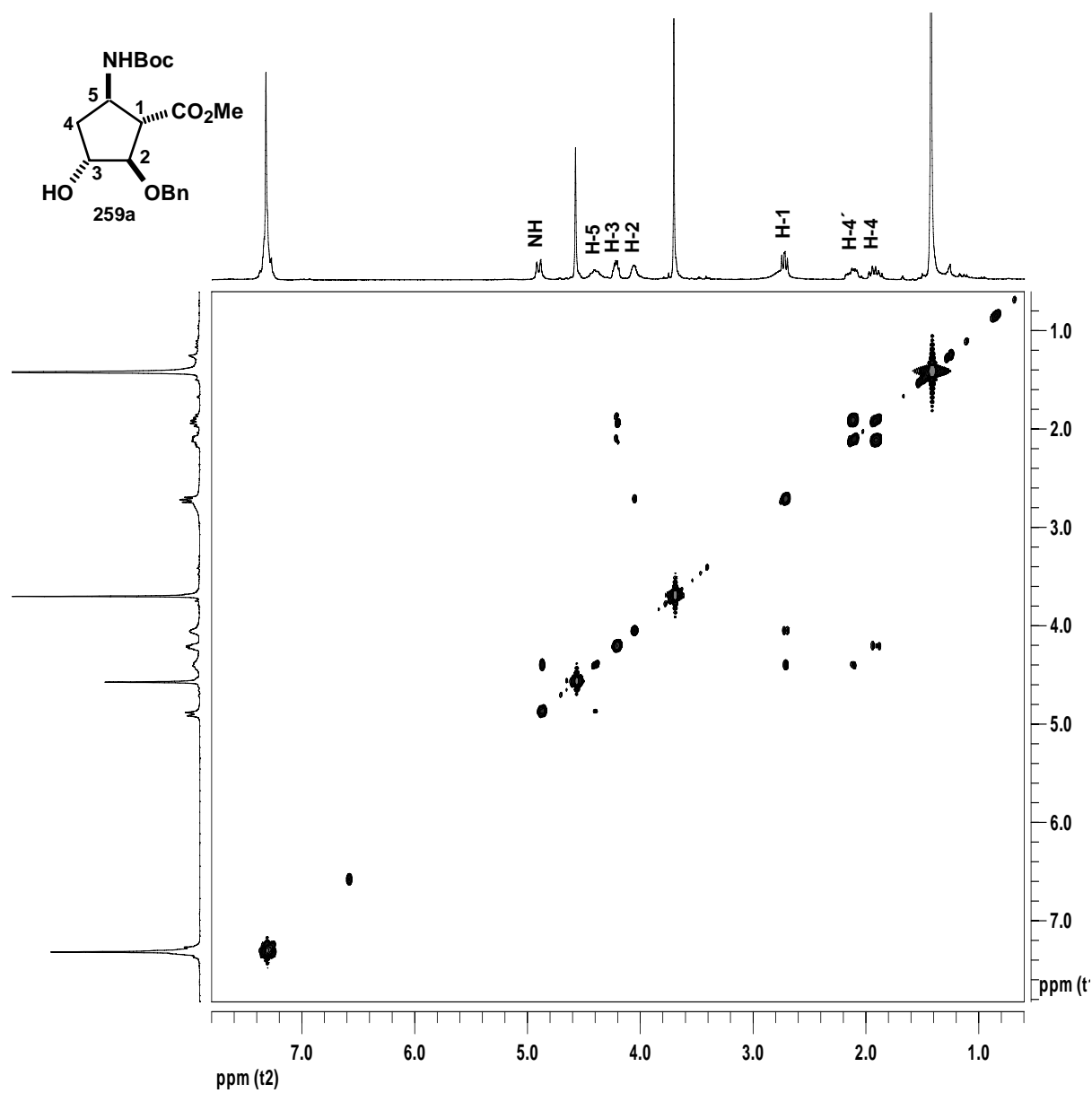
IR ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3372 (OH, NH); 1715 (CO); 1694 (CO).

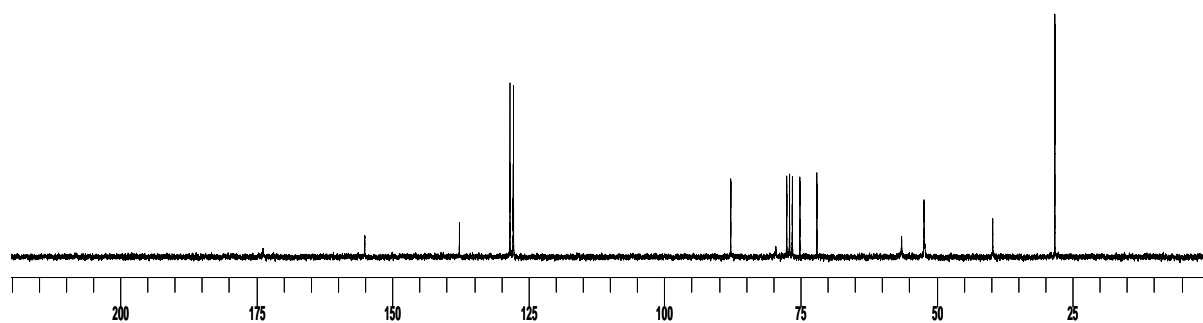
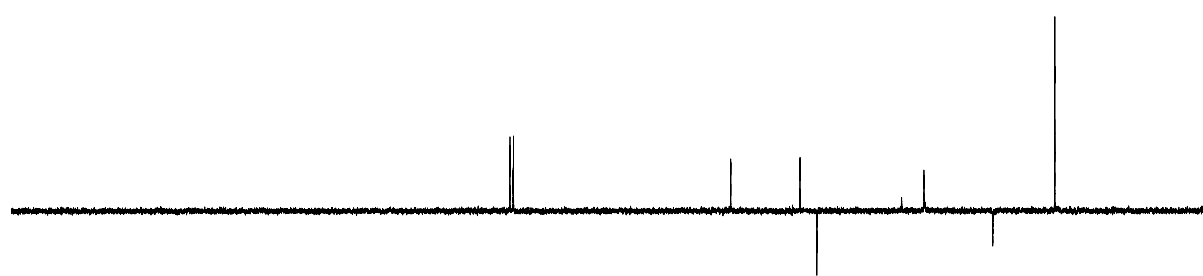
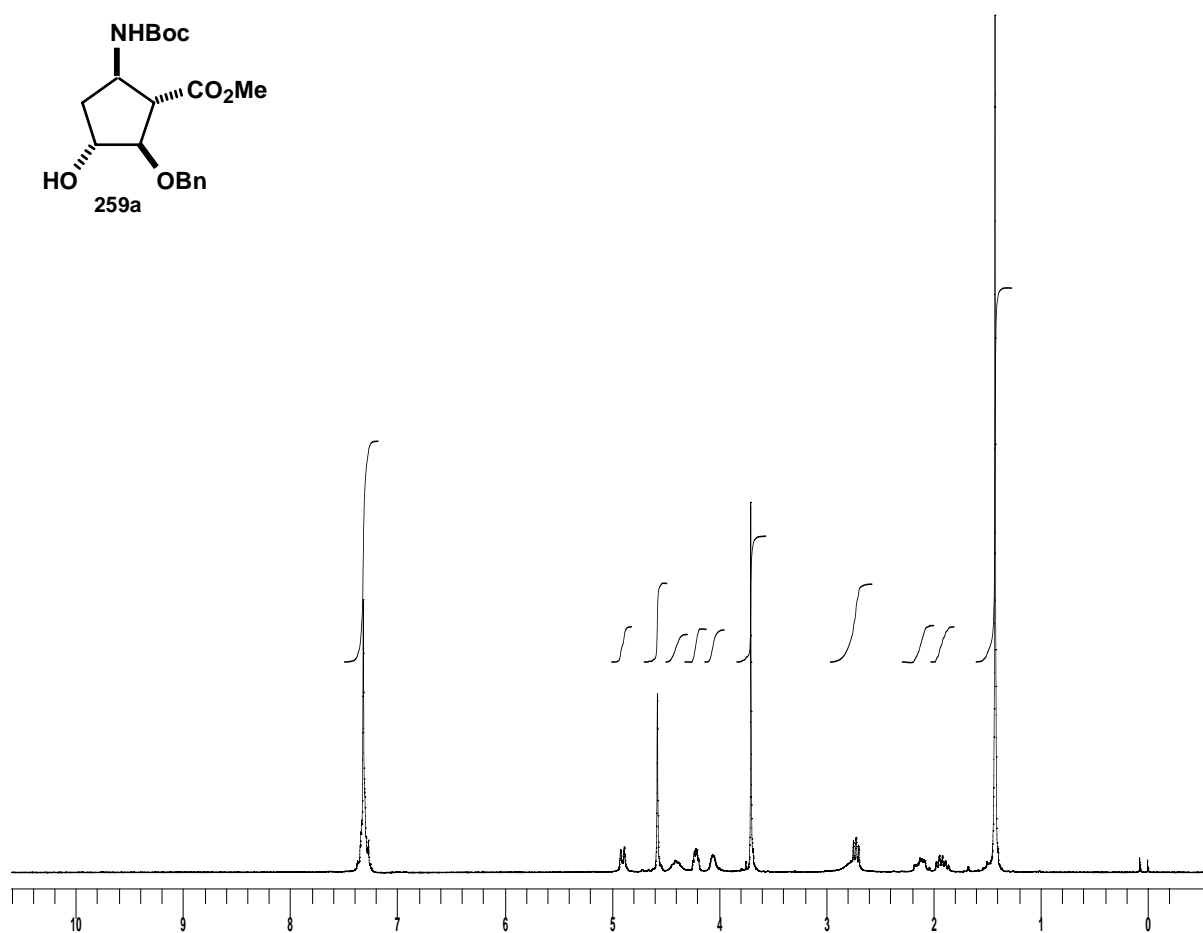
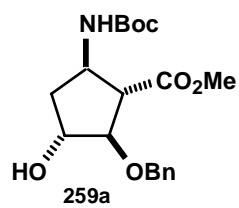
EM-IQ (m/z, %): 366 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 41; 310 (100); 280 (80); 91 $[(\text{PhCH}_2)^+]$, 58].

$[\alpha]_D^{27}$: -3.67° (c 1.07, CHCl_3).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C 62.45, H 7.45, N 3.83; encontrado C 62.71, H 7.83, N 3.75.

COSY





NOE

